



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0021799
(43) 공개일자 2024년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/47 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01) C12N 15/86 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/47 (2013.01)
A61K 48/0058 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7042840
(22) 출원일자(국제) 2022년05월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/028396
(87) 국제공개번호 WO 2022/240778
국제공개일자 2022년11월17일
(30) 우선권주장
63/188,450 2021년05월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아카우오스, 인크.
미국 02210 매사추세츠주 보스턴 썸머 스트리트 645 스위트 200
(72) 발명자
시몬스, 엠마누엘 존
미국 02210 매사추세츠 보스턴 썸머 스트리트 645 스위트 200 아카우오스, 인크. (내)
웅, 로버트
미국 02210 매사추세츠 보스턴 썸머 스트리트 645 스위트 200 아카우오스, 인크. (내)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

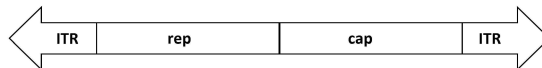
전체 청구항 수 : 총 287 항

(54) 발명의 명칭 **청력 손실을 치료하기 위한 유전자 치료 전달 조성물 및 방법**

(57) 요약

본 개시는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 코딩 서열을 포함하는 작제물을 제공하며, 여기서 코딩 서열은 폴리 펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드)를 인코딩한다. 예시적인 작제물은 AAV 작제물을 포함한다. 또한 청력 손실 및/또는 난청의 치료를 위해 개시된 작제물을 사용하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 48/0075 (2013.01)

A61P 27/16 (2018.01)

C12N 15/86 (2013.01)

C12N 2750/14143 (2013.01)

(72) 발명자

렌즈, 다니엘 알.

미국 02210 매사추세츠 보스턴 썸머 스트리트 645

스위트 200 아카우오스, 인크. (내)

치앙, 하오

미국 02210 매사추세츠 보스턴 썸머 스트리트 645

스위트 200 아카우오스, 인크. (내)

(30) 우선권주장

63/251,025 2021년09월30일 미국(US)

63/277,549 2021년11월09일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 2

제1항에 있어서, SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 3

제1항에 있어서, SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 4

제1항에 있어서, SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 5

제1항에 있어서, SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있는 폴리뉴클레오티드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 및 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 작제물.

청구항 8

제7항에 있어서, 작제물이 발현 카세트인 작제물.

청구항 9

폴리뉴클레오티드가 프로모터이고 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 또는 제7항 또는 제8항의 작제물.

청구항 10

폴리뉴클레오티드가 내이 지지 세포에서 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 또는 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항의 작제물.

청구항 11

폴리펩티드가 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편인 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 또는 제7항 내지 제10항 중 어느 한 항의 작제물.

청구항 12

프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열을 포함하는 발현 작제물로서, 여기서 프로모터가 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 가지며, 상기 프로모터가 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있는, 발현 작제물.

청구항 13

제12항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 14

제12항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 15

제12항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 16

제12항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 발현 작제물이 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 제2 프로모터를 추가로 포함하고, 여기서 제2 프로모터가 코딩 서열에 이중성 또는 상동성인 발현 작제물.

청구항 18

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 내이 지지 세포에서 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있는 발현 작제물.

청구항 19

프로모터가 SEQ ID NO: 90, 40, 96, 또는 99 중 하나 이상으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제7항 내지 제11항 중 어느 한 항의 작제물, 또는 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항의 발현 작제물.

청구항 20

내이 지지 세포가 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 융기 상피 융기 세포(GER)(측면 큰 상피 융기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택되는 제10항 또는 제11항의 폴리뉴클레오티드 또는 작제물, 또는 제12항 내지 제19항 중 어느 한 항의 발현 작제물.

청구항 21

Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 최소 GJB2 프로모터를 추가로 포함하는 제6항의 폴리뉴클레오티드, 제7항 내지 제11항 중 어느 한 항의 작제물, 또는 제12항 내지 제20항 중 어느 한 항의 발현 작제물.

청구항 22

SEQ ID NO: 117-126 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어

도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 GJB2 핵산 서열을 포함하는 제6항의 폴리뉴클레오타이드, 제7항 내지 제11항 중 어느 한 항의 작제물, 또는 제12항 내지 제20항 중 어느 한 항의 발현 작제물.

청구항 23

내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열을 포함하는 발현 작제물로서, 여기서 폴리뉴클레오타이드가 내이 지지 세포에서 발현되는, 발현 작제물.

청구항 24

제23항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열에 이중성인 발현 작제물.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 26

제25항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 27

제25항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 28

제25항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 29

제25항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 90, 40, 96, 또는 99 중 하나 이상으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 31

제23항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포가 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 융기 상피 융기 세포(GER)(측면 큰 상피 융기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택되는 발현 작제물.

청구항 32

제21항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 최소 GJB2 프로모터가 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 또는 발현 작제물.

청구항 33

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO: 117-126 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 GJB2 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 34

(i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물로서, 여기서 프로모터가 코딩 서열에 이중성인, 바이러스 벡터 작제물.

청구항 35

제34항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 36

제35항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 37

제35항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 38

제35항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 39

제35항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 5' 비번역 영역(UTR)을 추가로 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 41

제34항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 3' 비번역 영역(UTR)을 추가로 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 42

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 43

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO: 117-126 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 44

(i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 바이러스

백터 작제물로서, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 코딩 서열에 이중성인, 바이러스 백터 작제물.

청구항 45

제44항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 백터 작제물.

청구항 46

제45항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 백터 작제물.

청구항 47

제45항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 백터 작제물.

청구항 48

제45항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 백터 작제물.

청구항 49

제45항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 백터 작제물.

청구항 50

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 5' 비번역 영역(UTR)을 추가로 포함하는 바이러스 백터 작제물.

청구항 51

제44항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 3' 비번역 영역(UTR)을 추가로 포함하는 바이러스 백터 작제물.

청구항 52

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 바이러스 백터 작제물.

청구항 53

제34항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO: 117-126 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 GJB2 핵산 서열을 포함하는 바이러스 백터 작제물.

청구항 54

제34항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 Connexin 26 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열에 이중성인 바이러스 백터 작제물.

청구항 55

제34항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열 중 하나 이상으로부터 선택되는 바이러스 백터 작제물.

청구항 56

제55항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 57

제56항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 58

제56항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 59

제56항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 60

제44항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 최소 GJB2 프로모터가 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 61

제34항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 융기 상피 융기 세포(GER)(측면 큰 상피 융기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된 내이 지지 세포에서 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열을 발현할 수 있는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 62

작제물이 5' UTR을 추가로 포함하는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제7항 내지 제11항 중 어느 한 항의 작제물, 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항의 발현 작제물.

청구항 63

제34항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 5' UTR이 SEQ ID NO: 20, 21, 또는 66 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 64

작제물이 3' UTR을 추가로 포함하는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제7항 내지 제11항 중 어느 한 항의 작제물, 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항의 발현 작제물.

청구항 65

제34항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 3' UTR이 SEQ ID NO: 22, 67, 68, 또는 69 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, polyA 꼬리를 추가로 포함하는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 67

제66항에 있어서, polyA 꼬리가 소 성장 호르몬, 마우스- β -글로빈, 마우스- α -글로빈, 인간 콜라겐, 폴리오마 바이러스, 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 유전자(HSV TK), IgG 중쇄 유전자, 인간 성장 호르몬, 또는 SV40 후기 및 초기 poly(A)인 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 68

제67항에 있어서, polyA 꼬리가 소 성장 호르몬 polyA인 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 69

5' 및 3' 역 말단 반복부(ITR)를 추가로 포함하는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 제7항 내지 제11항 중 어느 한 항의 작제물, 또는 제12항 내지 제33항 중 어느 한 항의 발현 작제물.

청구항 70

제34항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 5' ITR 및 3' ITR이 프로모터 및 폴리뉴클레오티드에 플랭킹되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 71

5' ITR 및 3' ITR이 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, 및 AAV Anc80 ITR로부터 선택된 혈청형으로부터 유래되는 AAV ITR인 제70항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 또는 발현 작제물, 또는 제70항의 바이러스 벡터 작제물.

청구항 72

제71항에 있어서, AAV ITR이 혈청형 AAV2로부터 유래되는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 5' AAV ITR이 SEQ ID NO: 8 또는 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 74

3' AAV ITR이 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 제69항 또는 제71-72항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 또는 발현 작제물, 또는 제70항 내지 제72항 중 어느 한 항의 바이러스 벡터 작제물.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서,

- a. 5' ITR이 SEQ ID NO: 8에 따른 핵산 서열을 포함하고 3' ITR이 SEQ ID NO: 9에 따른 핵산 서열을 포함하거나;
- b. 5' ITR이 SEQ ID NO: 52에 따른 핵산 서열을 포함하고 3' ITR이 SEQ ID NO: 53에 따른 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 76

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' ITR이 SEQ ID NO: 8 또는 52의 핵산 서열을 포함하고, (ii) 5' UTR이 SEQ ID NO: 20, 21, 또는 66 중 어느 하나의 핵산을 포함하고, (iii) 프로모터가 SEQ ID NO: 10-16, 28, 40, 57, 90-99 중 어느 하나의 핵산 서열을 포함하고, (iv) 3' UTR이 SEQ ID NO: 22, 67, 68, 또는 69의 핵산 서열을 포함하고, (v) 3' ITR이 SEQ ID NO: 9 또는 53의 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 77

제73항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' ITR이 SEQ ID NO: 8 또는 52의 핵산 서열을 포함하고, (ii) 5' UTR이 SEQ ID NO: 20, 21, 또는 66 중 어느 하나의 핵산 서열을 포함하고, (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 10-16, 28, 40, 57, 90-99 중 어느 하나의 핵산 서열을 포함하고, 최소 GJB2 프로모터가 SEQ ID NO: 86의 서열을 포함하고, (v) 3' UTR이 SEQ ID NO: 22, 67, 68, 또는 69의 핵산 서열을 포함하고, (vi) 3' ITR이 SEQ ID NO: 9 또는 53의 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 SEQ ID NO: 7, 17, 38, 45-51, 54, 61, 82-84, 87-88, 및 100-107 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 내이 지지 세포에서 선택적으로 발현되는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 SEQ ID NO: 7의 뉴클레오티드 12-4557, SEQ ID NO: 17의 뉴클레오티드 12-4338, SEQ ID NO: 38의 뉴클레오티드 12-3976, SEQ ID NO: 54의 뉴클레오티드 12-4754, SEQ ID NO: 61의 뉴클레오티드 12-4429, SEQ ID NO: 100의 뉴클레오티드 12-4645, SEQ ID NO: 101의 뉴클레오티드 12-4708, SEQ ID NO: 102의 뉴클레오티드 12-4993, SEQ ID NO: 103의 뉴클레오티드 12-4496, SEQ ID NO: 104의 뉴클레오티드 12-4253, SEQ ID NO: 105의 뉴클레오티드 12-4320, SEQ ID NO: 106의 뉴클레오티드 12-4464, 또는 SEQ ID NO: 107의 뉴클레오티드 12-4328을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물을 포함하는 바이러스 벡터.

청구항 82

제81항에 있어서, 바이러스 벡터가 아데노-관련 바이러스(AAV), 아데노바이러스, 또는 렌티바이러스 벡터로 구성된 군으로부터 선택되는 벡터.

청구항 83

제82항에 있어서, 바이러스 벡터가 AAV 벡터인 벡터.

청구항 84

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물을 포함하는 AAV 입자.

청구항 85

AAV 캡시드를 포함하고, 여기서 AAV 캡시드가 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV-rh8, AAV-rh10, AAV-rh39, AAV-rh43 또는 AAV Anc80 혈청형 캡시드이거나 이로부터 유래되는 제83항의 바이러스 벡터 또는 제84항의 AAV 입자.

청구항 86

제85항에 있어서, AAV 캡시드가 AAV Anc80 캡시드인 AAV 입자.

청구항 87

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제81항 내지 제83항 중 어느 한 항의 벡터, 또는 제84항 내지 제86항 중 어느 한 항의 AAV 입자를 포함하는 조성물.

청구항 88

제88항에 있어서, 조성물이 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물인 조성물.

청구항 89

제88항에 있어서, 약학적 조성물이 합성 외립프 용액인 조성물.

청구항 90

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자를 포함하는 생체의 세포.

청구항 91

제90항에 있어서, 생체의 세포가 내이 세포인 생체의 세포.

청구항 92

제91항에 있어서, 생체의 세포가 내이 지지 세포인 생체의 세포.

청구항 93

제92항에 있어서, 지지 세포가 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택되는 생체의 세포.

청구항 94

생체의 세포를

- 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자; 및
- AAV Rep 유전자, AAV Cap 유전자, AAV VA 유전자, AAV E2a 유전자, 및 AAV E4 유전자를 집합적으로 포함하는 하나 이상의 헬퍼 플라스미드로 형질도입하는 것을 포함하는 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 생체의 세포가 내이 세포인 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 생체의 세포가 내이 지지 세포인 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 지지 세포가 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 98

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자, 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내이 지지 세포에서 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편을 발현시키는 방법.

청구항 99

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자, 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내이 지지 세포에서 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편의 발현을 증가시키는 방법.

청구항 100

제98항 또는 제99항에 있어서, 내이 지지 세포에서 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편의 발현이 내이 지지 세포에서 폴리펩티드의 내인성 발현에 비해 증가되는 방법.

청구항 101

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자, 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 청력 손실로 고통받거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체에서 청력 손실을 치료하는 방법.

청구항 102

제98항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, (i) Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편이 내이 지지 세포에서 우세하게 발현되거나, (ii) Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편이 내이 유모 세포에서보다 내이 지지 세포에서 더 높은 수준으로 선택적으로 발현되거나, (iii) Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편이 내이 유모 세포에서 독성을 유발하기에 충분한 수준으로 발현되지 않거나, (iv) 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 103

제98항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포가 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 및 OC90+ 세포(OC90) 중 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 104

제98항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 대상체의 내이로의 투여인 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 투여가 대상체의 와우로의 투여인 방법.

청구항 106

제104항 또는 제105항에 있어서, 투여가 등근창 막 주사를 통한 것인 방법.

청구항 107

청력 손실로 고통받거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체에서 청력 손실의 치료를 위한, 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자, 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 생체의 세포의 용도.

청구항 108

청력 손실의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자, 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 생체의 세포의 용도.

청구항 109

의약으로서 사용하기 위한 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자, 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 생체의 세포.

청구항 110

청력 손실의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자, 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 생체의 세포.

청구항 111

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자, 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 포함하는 키트.

청구항 112

작제물, 벡터, AAV 입자, 조성물 또는 생체의 세포가 장치에 미리 로딩되는 제98항 내지 제106항 중 어느 한 항의 방법, 제99항 내지 제108항 중 어느 한 항의 용도, 또는 제111항의 키트.

청구항 113

제112항에 있어서, 장치가 마이크로카테터인 방법, 용도, 또는 키트.

청구항 114

제113항에 있어서, 마이크로카테터가 외이도를 통해 중이강으로 들어가고 마이크로카테터의 말단을 RWM과 접촉할 수 있도록 성형되는 방법, 용도, 또는 키트.

청구항 115

제111항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로카테터의 원위 말단이 10 내지 1,000 미크론의 직경을 갖는 적어도 하나의 미세바늘을 포함하는 방법, 용도, 또는 키트.

청구항 116

제111항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 장치를 추가로 포함하는 키트.

청구항 117

제116항에 있어서, 장치가 도 5-8 중 어느 하나에 기재된 장치인 키트.

청구항 118

제116항 또는 제117항에 있어서, 장치가 구부러진 부분 및 각진 팁을 포함하는 바늘을 포함하는 키트.

청구항 119

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자.

청구항 120

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자.

청구항 121

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자.

청구항 122

SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 123

제122항의 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 작제물.

청구항 124

제123항에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열의 전사를 지시할 수 있는 작제물.

청구항 125

제123항 또는 제124항에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 프로모터이고, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 작제물.

청구항 126

제123항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 발현 카세트인 작제물.

청구항 127

제123항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 내이 지지 세포에서 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열의 전사를 지시할 수 있는 작제물.

청구항 128

제123항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 치료적 폴리펩티드, 리포터 폴리펩티드, 또는 내이 지지 세포 폴리펩티드인 작제물.

청구항 129

프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 작제물로서, 여기서 프로모터가 GJB6 프로모터, GDF6 프로모터, IGFBP2 프로모터, RBP7 프로모터, PARM1 프로모터, GFAP 프로모터, BACE2 프로모터, DBI2 프로모터, FABP3 프로모터, KLHL14 프로모터, MMP15 프로모터, SPARC 프로모터, TSPAN8 프로모터, VIM 프로모터, 이들의 유도체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상으로부터 선택되는, 발현 작제물.

청구항 130

제129항에 있어서, 프로모터가 폴리뉴클레오티드에 이중성인 발현 작제물.

청구항 131

제129항 또는 제130항에 있어서, 프로모터가 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 지시할 수 있는 발현 작제물.

청구항 132

제129항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 133

제131항 또는 제132항에 있어서, 내이 지지 세포가 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우 디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 융기 상피 융 기 세포(GER)(측면 큰 상피 융기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택되는 발현 작제물.

청구항 134

제129항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 135

제129항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 추가로 포함하는 발현 작제물.

청구항 136

제135항에 있어서, microRNA가 내이 유모 세포에서 발현되는 발현 작제물.

청구항 137

제136항에 있어서, microRNA가 miR-194, miR-140, miR-18a, miR-99a, miR-30b, miR-15a, miR182, 또는 miR-183 중 하나 이상인 발현 작제물.

청구항 138

제129항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 최소 GJB2 프로모터를 추가로 포함하는 발현 작제물.

청구항 139

내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리 뉴클레오티드를 포함하는 발현 작제물로서, 여기서 폴리뉴클레오티드가 내이 지지 세포에서 발현되는, 발현 작제물.

청구항 140

제139항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 폴리뉴클레오티드에 이중성인 발현 작제물.

청구항 141

제139항 또는 제140항에 있어서, 폴리펩티드가 치료적 폴리펩티드, 리포터 폴리펩티드, 또는 내이 지지 세포 폴리펩티드인 발현 작제물.

청구항 142

제139항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 GJB6 프로모터, GDF6 프로모터, IGFBP2 프로모터, RBP7 프로모터, PARM1 프로모터, GFAP 프로모터, BACE2 프로모터, DBI2 프로모터, FABP3 프로모터, KLHL14 프로모터, MMP15 프로모터, SPARC 프로모터, TSPAN8 프로모터, 또는 VIM 프로모터 중 하나 이상으로부터 선택되는 발현 작제물.

청구항 143

제139항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 144

제139항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포가 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨셀 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택되는 발현 작제물.

청구항 145

제139항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 146

제139항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 최소 GJB2 프로모터가 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 발현 작제물.

청구항 147

제139항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 추가로 포함하는 발현 작제물.

청구항 148

제147항에 있어서, microRNA가 내이 유모 세포에서 발현되는 발현 작제물.

청구항 149

제148항에 있어서, microRNA가 miR-194, miR-140, miR-18a, miR-99a, miR-30b, miR-15a, miR182, 또는 miR-183 중 하나 이상인 발현 작제물.

청구항 150

(i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 구동할 수 있는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물로서, 여기서 프로모터가 폴리뉴클레오티드에 이중성인, 바이러스 벡터 작제물.

청구항 151

제150항에 있어서, 프로모터가 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 152

제150항 또는 제151항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 구동할 수 있는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iv) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 153

제150항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 구동할 수 있는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (iv) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 154

제150항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 구동할 수 있는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRIS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (v) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 155

제150항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 구동할 수 있는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 156

(i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 구동할 수 있는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물로서, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 폴리뉴클레오티드에 이중성인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 157

제156항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물로서, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는, 바이러스 벡터 작제물.

청구항 158

제156항 또는 제157항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iv) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 159

제156항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (iv) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 160

제156항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRIS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (v) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 161

제156항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 구동할 수 있는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 162

제156항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 구동할 수 있는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위

(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 163

제156항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드의 전사를 구동할 수 있는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 164

프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 바이러스 벡터 작제물로서, 여기서 작제물이 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 포함하는, 바이러스 벡터 작제물.

청구항 165

제164항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), 및 (iv) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 166

제164항 또는 제165항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), 및 (v) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 167

제164항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (iv) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 168

제164항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 169

내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 바이러스 벡터 작제물로서, 여기서 작제물이 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 포함하는, 바이러스 벡터 작제물.

청구항 170

제169항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), 및 (iv) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 171

제169항 또는 제170항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), 및 (v) 3' ITR

을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 172

제169항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (v) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 173

제169항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 174

제151항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 치료적 폴리펩티드, 리포터 폴리펩티드, 또는 내이 지지 세포 폴리펩티드인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 175

제60항 및 제160항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, microRNA가 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 내고랑 세포 중 하나 이상에서 발현되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 176

제175항에 있어서, microRNA가 내이 유모 세포에서 발현되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 177

제76항에 있어서, microRNA가 miR-194, miR-140, miR-18a, miR-99a, miR-30b, miR-15a, miR182, 또는 miR-183 중 하나 이상인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 178

제175항에 있어서, microRNA가 나선 신경절 세포에서 발현되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 179

제178항에 있어서, microRNA가 miR-194, miR-18a, miR-99a, miR-30b, miR-15a, miR182, 또는 miR-183 중 하나 이상으로부터 선택되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 180

제175항에 있어서, microRNA가 측면 지지 세포에서 발현되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 181

제180항에 있어서, microRNA가 miR-99a, miR-30b, 또는 miR-15a 중 하나 이상으로부터 선택되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 182

제175항에 있어서, microRNA가 기저막 세포에서 발현되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 183

제182항에 있어서, microRNA가 miR-99a, miR-30b, 또는 miR-15a 중 하나 이상으로부터 선택되는 바이러스 벡터

작제물.

청구항 184

제175항에 있어서, microRNA가 내측 지지 세포에서 발현되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 185

제184항에 있어서, microRNA가 miR182 및 miR-183 중 하나 이상으로부터 선택되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 186

제175항에 있어서, microRNA가 나선 운부 세포에서 발현되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 187

제186항에 있어서, microRNA가 miR182 및 miR-183 중 하나 이상으로부터 선택되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 188

제175항에 있어서, microRNA가 내고랑 세포에서 발현되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 189

제186항에 있어서, microRNA가 miR182 및 miR-183 중 하나 이상으로부터 선택되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 190

제160항 및 제162항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, microRNA 조절 표적 부위가 SEQ ID NO: 1-6, 78, 또는 79 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 191

제150항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 폴리뉴클레오티드에 이중성인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 192

제191항에 있어서, 프로모터가 유도성 프로모터, 항시적 프로모터, 조직-특이적 프로모터, 또는 세포-선택적 프로모터인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 193

제192항에 있어서, 항시적 프로모터가 CAG 프로모터, CBA 프로모터, CMV 프로모터, 또는 CB7 프로모터인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 194

제192항 또는 제193항에 있어서, 항시적 프로모터가 SEQ ID NO: 10-15 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 195

제192항에 있어서, 프로모터가 세포-선택적 프로모터인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 196

제195항에 있어서, 세포-선택적 프로모터가 내이 지지 세포 선택적 프로모터인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 197

제196항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 GJB6 프로모터, GDF6 프로모터, IGFBP2 프로모터, RBP7 프로모터, PARM1 프로모터, GFAP 프로모터, BACE2 프로모터, DBI2 프로모터, FABP3 프로모터, KLHL14 프로모터, MMP15 프로모터, SPARC 프로모터, TSPAN8 프로모터, VIM 프로모터, 이들의 유도체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상으로부터 선택되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 198

제196항 또는 제197항에 있어서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 동일성을 갖는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 199

제169항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 최소 GJB2 프로모터가 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 200

제150항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 융기 상피 융기 세포(GER)(측면 큰 상피 융기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현할 수 있는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 201

제174항에 있어서, 폴리펩티드가 치료적 폴리펩티드인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 202

제201항에 있어서, 치료적 폴리펩티드가 막횡단 단백질인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 203

제201항 또는 제202항에 있어서, 치료적 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 ATP2B2, CHRNA9, CDH23, CCER2, CLRN1, CLRN2, COCH, DFNA9, DYTIN, EPS8, EPS8L2, ESPN, ESPNL, GJB2, GJB6, GJB3, GSDME, DFNA5, INSM1, IKZF2, LHX3, MYO7A, MYO3A, NDP, PCDH15, PTPRQ, STRC, SLC26A5, USH1C, USH2A, SYNE4, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 유전자를 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 204

제174항에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 내이 지지 세포 폴리펩티드를 인코딩하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 205

제204항에 있어서, 내이 지지 세포 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 ATP2B2, CHRNA9, CDH23, CCER2, CLRN1, CLRN2, COCH, DFNA9, DYTIN, EPS8, EPS8L2, ESPN, ESPNL, GJB2, GJB6, GJB3, GSDME, DFNA5, INSM1, IKZF2, LHX3, MYO7A, MYO3A, NDP, PCDH15, PTPRQ, STRC, SLC26A5, USH1C, USH2A, SYNE4, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 유전자를 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 206

제174항에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 리포터 폴리펩티드를 인코딩하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 207

제206항에 있어서, 리포터 폴리펩티드가 베타-락타마제, 베타-갈락토시다제(LacZ), 알칼리성 포스파타제, 티미

딘 키나제, 녹색 형광 단백질(GFP), 적색 형광 단백질, mCherry 형광 단백질, 황색 형광 단백질, FLAG 태그, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제(CAT), 및 루시페라제 중 하나 이상인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 208

제150항 내지 제207항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 5' UTR을 추가로 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 209

제150항 내지 제208항 중 어느 한 항에 있어서, 5' UTR이 SEQ ID NO: 20, 21, 또는 66 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 210

제150항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 3' UTR을 추가로 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 211

제210항에 있어서, 3' UTR이 SEQ ID NO: 22, 67, 68, 또는 69 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 212

제208항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서, 3' UTR 및/또는 5' UTR이 miRTS를 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 213

제150항 내지 제212항 중 어느 한 항에 있어서, polyA 꼬리를 추가로 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 214

제213항에 있어서, polyA 꼬리가 소 성장 호르몬, 마우스- β -글로빈, 마우스- α -글로빈, 인간 콜라겐, 폴리오마 바이러스, 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 유전자(HSV TK), IgG 중쇄 유전자, 인간 성장 호르몬, 또는 SV40 후기 및 초기 poly(A)인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 215

제214항에 있어서, polyA 꼬리가 소 성장 호르몬 polyA인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 216

제150항 내지 제215항 중 어느 한 항에 있어서, 5' 및 3' 역 말단 반복부(ITR)를 추가로 포함하는 바이러스 벡터 작제물,

청구항 217

제216항에 있어서, 5' ITR 및 3' ITR이 프로모터 및 폴리뉴클레오티드에 플랭킹되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 218

제217항에 있어서, 5' ITR 및 3' ITR이 AAV1, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, 및 AAV Anc80 ITR로부터 선택된 혈청형으로부터 유래된 AAV ITR인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 219

제218항에 있어서, AAV ITR이 혈청형 AAV2로부터 유래되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 220

제216항 내지 제219항 중 어느 한 항에 있어서, 5' AAV ITR이 SEQ ID NO: 8 또는 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 221

제216항 내지 제220항 중 어느 한 항에 있어서, 3' AAV ITR이 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 222

제229항 또는 제221항에 있어서,

c. 5' ITR이 SEQ ID NO: 8에 따른 핵산 서열을 포함하고 3' ITR이 SEQ ID NO: 9에 따른 핵산 서열을 포함하거나;

d. 5' ITR이 SEQ ID NO: 52에 따른 핵산 서열을 포함하고 3' ITR이 SEQ ID NO: 53에 따른 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 223

제220항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' ITR이 SEQ ID NO: 8 또는 52의 핵산 서열을 포함하고, (ii) 5' UTR이 SEQ ID NO: 20, 21, 또는 66 중 어느 하나의 핵산을 포함하고, (iii) 프로모터가 SEQ ID NO: 10-16, 28, 40, 57, 90-99 중 어느 하나의 핵산 서열을 포함하고, (iv) 3' UTR이 SEQ ID NO: 22, 67, 68, 또는 69의 핵산 서열을 포함하고, (v) 3' ITR이 SEQ ID NO: 9 또는 53의 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 224

제220항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 5' ITR이 SEQ ID NO: 8 또는 52의 핵산 서열을 포함하고, (ii) 5' UTR이 SEQ ID NO: 20, 21, 또는 66 중 어느 하나의 핵산을 포함하고, (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터가 SEQ ID NO: 10-16, 28, 40, 57, 90-99 중 어느 하나의 핵산 서열을 포함하고, 최소 GJB2 프로모터가 SEQ ID NO: 86의 서열을 포함하고, (v) 3' UTR이 SEQ ID NO: 22, 67, 68, 또는 69의 핵산 서열을 포함하고, (vi) 3' ITR이 SEQ ID NO: 9 또는 53의 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 225

제150항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서, 3' UTR 및/또는 5' UTR이 miRTS를 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 226

제150항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 SEQ ID NO: 7, 17, 38, 45-51, 54, 61, 82-84, 87-88, 및 100-107 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 227

제150항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 내이 지지 세포에서 선택적으로 발현되는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 228

제150항 내지 제227항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 SEQ ID NO: 7의 뉴클레오티드 12-4557, SEQ ID NO: 17의 뉴클레오티드 12-4338, SEQ ID NO: 38의 뉴클레오티드 12-3976, SEQ ID NO: 54의 뉴클레오티드 12-4754, SEQ ID NO: 61의 뉴클레오티드 12-4429, SEQ ID NO: 100의 뉴클레오티드 12-4645, SEQ ID NO: 101의 뉴클레오티드 12-4708, SEQ ID NO: 102의 뉴클레오티드 12-4993, SEQ ID NO: 103의 뉴클레오티드 12-4496, SEQ ID NO: 104의 뉴클레오티드 12-4253, SEQ ID NO: 105의 뉴클레오티드 12-4320, SEQ ID NO: 106의 뉴클레오티드 12-4464, 또는 SEQ ID NO: 107의 뉴클레오티드 12-4328을 포함하는 바이러스 벡터 작제물.

청구항 229

제150항 내지 제228항 중 어느 한 항에 있어서, 작제물이 발현 카세트인 바이러스 벡터 작제물.

청구항 230

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드 또는 작제물을 포함하는 벡터.

청구항 231

제230항에 있어서, 벡터가 포유동물 벡터 또는 바이러스 벡터인 벡터.

청구항 232

제230항 또는 제231항에 있어서, 벡터가 바이러스 벡터인 벡터.

청구항 233

제232항에 있어서, 바이러스 벡터가 아데노-관련 바이러스(AAV), 아데노바이러스, 또는 렌티바이러스 벡터로 구성된 군으로부터 선택되는 벡터.

청구항 234

제233항에 있어서, 바이러스 벡터가 AAV 벡터인 벡터.

청구항 235

제122항 내지 제235항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물을 포함하는 AAV 입자.

청구항 236

제235항에 있어서, AAV 캡시드를 추가로 포함하고, 여기서 AAV 캡시드가 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV-rh8, AAV-rh10, AAV-rh39, AAV-rh43 또는 AAV Anc80 캡시드이거나 이로부터 유래되는 AAV 입자.

청구항 237

제236항에 있어서, AAV 캡시드가 AAV Anc80 캡시드인 AAV 입자.

청구항 238

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 또는 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자를 포함하는 조성물.

청구항 239

제238항에 있어서, 조성물이 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물인 조성물.

청구항 240

제238항 또는 제239항에 있어서, 약학적 조성물이 합성 외립프 용액인 조성물.

청구항 241

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 또는 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자를 포함하는 생체의 세포.

청구항 242

제241항에 있어서, 생체의 세포가 내이 세포인 생체의 세포.

청구항 243

제242항에 있어서, 생체의 세포가 내이 지지 세포인 생체의 세포.

청구항 244

제243항에 있어서, 지지 세포가 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER) (측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택되는 생체의 세포.

청구항 245

생체의 세포를

c. 제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물 또는 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터; 및

d. AAV Rep 유전자, AAV Cap 유전자, AAV VA 유전자, AAV E2a 유전자, 및 AAV E4 유전자를 집합적으로 포함하는 하나 이상의 헬퍼 플라스미드로 형질도입하는 것을 포함하는 방법.

청구항 246

제245항에 있어서, 생체의 세포가 내이 세포인 방법.

청구항 247

제246항에 있어서, 생체의 세포가 내이 지지 세포인 방법.

청구항 248

제247항에 있어서, 지지 세포가 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER) (측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 249

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내이 지지 세포에서 치료적 폴리펩티드의 발현을 필요로 하는 대상체의 내이 지지 세포에서 치료적 폴리펩티드를 발현시키는 방법.

청구항 250

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 내이 지지 세포에 투여하는 것을 포함하는, 내이 지지 세포에서 폴리펩티드를 발현시키는 방법.

청구항 251

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내이 지지 세포에서 치료적 폴리펩티드의 발현 증가를 필요로 하는 대상체의 내이 지지 세포에서 치료적 폴리펩티드의 발현을 증가시키는 방법.

청구항 252

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 내이 지지 세포에 투여하는 것을 포함하는, 내이 지지 세포에서 폴리펩티드의 발현을 증가시키는 방법.

청구항 253

제249항 또는 제251항에 있어서, 치료적 폴리펩티드의 발현이 비-내이 지지 세포에서의 폴리펩티드의 내인성 발현과 비교하여 비-내이 지지 세포에서 감소, 억제 또는 제거되는 방법.

청구항 254

제250항 또는 제252항에 있어서, 폴리펩티드의 발현이 비-내이 지지 세포에서의 폴리펩티드의 내인성 발현과 비교하여 비-내이 지지 세포에서 감소, 억제 또는 제거되는 방법.

청구항 255

제252항 또는 제252항에 있어서, 내이 지지 세포에서의 폴리펩티드의 발현이 내이 지지 세포에서의 폴리펩티드의 내인성 발현에 비해 증가되는 방법.

청구항 256

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비-내이 지지 세포에서 치료적 폴리펩티드의 발현을 감소시키는 방법.

청구항 257

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비-내이 지지 세포에서 폴리펩티드의 발현을 감소시키는 방법.

청구항 258

제256항 또는 제257항에 있어서, 비-내이 지지 세포에서의 폴리펩티드의 발현이 비-내이 지지 세포에서의 폴리펩티드의 내인성 발현에 비해 감소되는 방법.

청구항 259

제249항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포가 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 및 OC90+ 세포(OC90) 중 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 260

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내이 세포에서 치료적 폴리펩티드의 발현과 관련된 독성을 감소시키는 방법.

청구항 261

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항

내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내이 세포에서 폴리펩티드의 발현과 관련된 독성을 감소시키는 방법.

청구항 262

제260항 또는 제261항에 있어서, 내이 세포가 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 내고랑 세포, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 방법.

청구항 263

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 청력 손실로 고통받거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체에서 청력 손실을 치료하는 방법.

청구항 264

제260항에 있어서, 치료적 폴리펩티드의 발현이 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 내고랑 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거되는 방법.

청구항 265

제261항에 있어서, 폴리펩티드의 발현이 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 내고랑 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거되는 방법.

청구항 266

제260항에 있어서, 치료적 폴리펩티드의 발현으로 인한 독성이 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 내고랑 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소되는 방법.

청구항 267

제261항에 있어서, 폴리펩티드의 발현으로 인한 독성이 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 내고랑 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소되는 방법.

청구항 268

제249항, 제251항, 제256항 또는 제260항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 치료적 폴리펩티드가 내이 지지 세포에서 우세하게 발현되거나, (ii) 치료적 폴리펩티드가 내이 유모 세포에서보다 내이 지지 세포에서 더 높은 수준으로 선택적으로 발현되거나, (iii) 치료적 폴리펩티드가 내이 유모 세포에서 독성을 유발하기에 충분한 수준으로 발현되지 않거나, (iv) 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 269

제250항, 제252항, 제257항 또는 제261항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 폴리펩티드가 내이 지지 세포에서 우세하게 발현되거나, (ii) 폴리펩티드가 내이 유모 세포에서보다 내이 지지 세포에서 더 높은 수준으로 선택적으로 발현되거나, (iii) 폴리펩티드가 내이 유모 세포에서 독성을 유발하기에 충분한 수준으로 발현되지 않거나, (iv) 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 270

제250항 내지 제269항 중 어느 한 항에 있어서, 내이 지지 세포가 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 및 OC90+ 세포(OC90) 중 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 271

제250항 내지 제270항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 대상체의 내이로의 투여인 방법.

청구항 272

제271항에 있어서, 투여가 대상체의 와우로의 투여인 방법.

청구항 273

제271항 또는 제272항에 있어서, 투여가 등근창 막 주사를 통한 것인 방법.

청구항 274

청력 손실로 고통받거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체에서 청력 손실을 치료하기 위한 제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포의 용도.

청구항 275

청력 손실의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포의 용도.

청구항 276

의약으로서 사용하기 위한 제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포.

청구항 277

청력 손실의 치료에 사용하기 위한 제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포.

청구항 278

제122항 내지 제229항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물, 제230항 내지 제234항 중 어느 한 항의 벡터, 제235항 내지 제237항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 또는 제241항 내지 제244항 중 어느 한 항의 생체의 세포를 포함하는 키트.

청구항 279

제278항에 있어서, 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 벡터, AAV 입자, 조성물 또는 생체의 세포가 장치에 미리 로딩되는 키트.

청구항 280

제279항에 있어서, 장치가 마이크로카테터인 키트.

청구항 281

제280항에 있어서, 마이크로카테터가 외이도를 통해 중이강으로 들어가고 마이크로카테터의 말단을 RWM과 접촉할 수 있도록 성형되는 키트.

청구항 282

제278항 내지 제280항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로카테터의 원위 말단이 10 내지 1,000 미크론의 직경을 갖는 적어도 하나의 미세바늘을 포함하는 키트.

청구항 283

제278항에 있어서, 장치를 추가로 포함하는 키트.

청구항 284

제283항에 있어서, 장치가 도 5-8 중 어느 하나에 기재된 장치인 키트.

청구항 285

제283항 또는 제284항에 있어서, 장치가 구부러진 부분 및 각진 팁을 포함하는 바늘을 포함하는 키트.

청구항 286

제1항 내지 제285항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리뉴클레오티드 또는 프로모터가 세포 선택적 프로모터인 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 생체의 세포, 방법, 용도, 또는 키트.

청구항 287

제286항에 있어서, 세포 선택적 프로모터가 내이의 하나 이상의 지지 세포에서 우세하게 활성인 프로모터인 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 생체의 세포, 방법, 용도, 또는 키트.

발명의 설명

발명의 내용

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

[0001] 본 출원은 2021년 5월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 63/188,450, 2021년 9월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 63/251,025 및 2021년 11월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 63/277,549의 이익을 주장하며, 이들은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

전자 제출된 서열 목록에 대한 언급

[0004]

[0002] 본 출원에 제출된 ASCII 텍스트 파일(명칭: 4833_008CP03_Seqlisting_ST25.TXT; 크기: 269,049 바이트; 및 생성 날짜: 2022년 5월 9일)의 전자 제출된 서열 목록의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0005]

배경

[0006]

[0003] 청력 손실은 전음성(이도 또는 중이에서 발생), 감각신경성(내이 또는 청각 신경에서 발생), 또는 혼합형일 수 있다. 대부분의 형태의 비증후군성 난청은 내이의 구조 손상으로 인한 영구적인 청력 손실(감각신경성 난청)과 관련이 있지만, 일부 형태는 중이의 변화를 수반할 수 있다(전음성 청력 손실). 대부분의 인간 감각신경성 청력 손실은 와우에서 코르티 기관의 유모 세포의 이상(불량한 유모 세포 기능)에 의해 야기된다. 유모 세포는 태어날 때 비정상일 수 있거나, 개인이 살아가는 동안(예를 들어, 소음 외상 또는 감염의 결과로서) 손상될 수 있다.

[0007]

[0004] 감각신경성 청력 손실(SNHL)은 가장 흔한 선천성 감각 손상이며, 가장 흔한 유전적 원인은 Connexin 26(Cx26) 단백질을 인코딩하는 겹 집합 β 2 유전자(GJB2)의 돌연변이이다.

[0008]

개요

[0009]

[0005] 본 개시의 특정 양태는 GDF6, PARM1, MMP15, 또는 VIM 프로모터의 일부로부터 유래되고, 내이 지지 세포에서 (예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편을 인코딩하는) 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있는 프로모터, 예를 들어, 세포 특이적 프로모터에 관한 것이다.

[0010]

[0006] 본 개시의 특정 양태는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 프로모터이다.

- [0011] [0007] 본 개시의 특정 양태는 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0012] [0008] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0013] [0009] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0014] [0010] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0015] [0011] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0016] [0012] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있다.
- [0017] [0013] 본 개시의 특정 양태는 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 및 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 작제물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 작제물은 발현 카세트이다.
- [0018] [0014] 일부 양태에서, 작제물의 폴리뉴클레오티드는 프로모터이고, 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 내이 지지 세포에서 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있다.
- [0019] [0015] 일부 양태에서, 작제물의 폴리펩티드는 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편이다.
- [0020] [0016] 본 개시의 특정 양태는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물을 포함하는 작제물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 작제물은 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 내이 지지 세포에서 핵산의 발현을 촉진한다.
- [0021] [0017] 본 개시의 특정 양태는 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 치료적 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 치료적 폴리펩티드 또는 리포터 폴리펩티드를 인코딩한다. 일부 양태에서, 프로모터는 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현한다.
- [0022] [0018] 본 개시의 특정 양태는 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물에 관한 것이고, 여기서 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.
- [0023] [0019] 본 개시의 특정 양태는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열을 포함하는 발현 작제물에 관한 것이고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하며, 상기 프로모터는 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있다.
- [0024] [0020] 일부 양태에서, 발현 작제물의 프로모터는 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0025] [0021] 일부 양태에서, 발현 작제물의 프로모터는 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0026] [0022] 일부 양태에서, 발현 작제물의 프로모터는 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0027] [0023] 일부 양태에서, 발현 작제물의 프로모터는 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0028] [0024] 일부 양태에서, 발현 작제물은 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 제2 프로모터를 추가로 포함하고,

여기서 제2 프로모터는 코딩 서열에 이중성 또는 상동성이다.

- [0029] [0025] 일부 양태에서, 발현 작제물의 프로모터는 내이 지지 세포에서 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있다.
- [0030] [0026] 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0031] [0027] 일부 양태에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드, 작제물, 또는 발현 작제물은 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 최소 GJB2 프로모터를 추가로 포함한다.
- [0032] [0028] 일부 양태에서, 본원에 개시된 작제물 또는 발현 작제물은 SEQ ID NO: 117-126 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 GJB2 핵산 서열을 포함한다.
- [0033] [0029] 본 개시의 특정 양태는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열을 포함하는 발현 작제물에 관한 것이고, 여기서 폴리뉴클레오티드는 내이 지지 세포에서 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열에 이중성이다.
- [0034] [0030] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0035] [0031] 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0036] [0032] 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0037] [0033] 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0038] [0034] 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0039] [0035] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SEQ ID NO: 90, 40, 96, 또는 99 중 하나 이상으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0040] [0036] 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0041] [0037] 일부 양태에서, 본 개시의 폴리뉴클레오티드, 작제물, 또는 발현 작제물은 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 최소 GJB2 프로모터를 포함한다.
- [0042] [0038] 일부 양태에서, 발현 작제물은 SEQ ID NO: 117-126 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 GJB2 핵산 서열을 포함한다.
- [0043] [0039] 본 개시의 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 바이러스 벡터 작제물에 관한 것이고, 여기서 프로모터는 코딩 서열에 이중성이다. 일부 양태에서, 바이러스 작제물 프로모터는 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어

도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

- [0044] [0040] 일부 양태에서, 바이러스 작제물 프로모터는 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0045] [0041] 일부 양태에서, 바이러스 작제물 프로모터는 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0046] [0042] 일부 양태에서, 바이러스 작제물 프로모터는 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0047] [0043] 일부 양태에서, 바이러스 작제물 프로모터는 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0048] [0044] 일부 양태에서, 바이러스 벡터 작제물은 5' 비번역 영역(UTR)을 추가로 포함한다.
- [0049] [0045] 일부 양태에서, 바이러스 벡터 작제물은 3' 비번역 영역(UTR)을 추가로 포함한다.
- [0050] [0046] 일부 양태에서, 바이러스 벡터 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함한다.
- [0051] [0047] 일부 양태에서, 바이러스 벡터 작제물은 SEQ ID NO: 117-126 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0052] [0048] 일부 양태에서, 바이러스 벡터 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 코딩 서열에 이중성이다.
- [0053] [0049] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터를 포함하는 바이러스 벡터 작제물은 SEQ ID NO: 40, 90, 96, 또는 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0054] [0050] 일부 양태에서, 바이러스 벡터 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함한다.
- [0055] [0051] 일부 양태에서, 바이러스 벡터 작제물은 SEQ ID NO: 117-126 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 GJB2 핵산 서열을 포함한다.
- [0056] [0052] 일부 양태에서, 바이러스 벡터 작제물은 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 최소 GJB2 프로모터를 포함한다.
- [0057] [0053] 일부 양태에서, 프로모터는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER) (측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된 내이 지지 세포에서 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편에 대한 코딩 서열을 발현할 수 있다.
- [0058] [0054] 일부 양태에서, 5' UTR은 SEQ ID NO: 20, 21, 또는 66 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0059] [0055] 일부 양태에서, 3' UTR은 SEQ ID NO: 22, 67, 68, 또는 69 중 어느 하나의 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 동일성을 갖는

핵산 서열을 포함한다.

- [0060] [0056] 일부 양태에서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물은 polyA 꼬리를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, polyA 꼬리는 소 성장 호르몬, 마우스- β -글로빈, 마우스- α -글로빈, 인간 콜라겐, 폴리오마 바이러스, 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 유전자(HSV TK), IgG 중쇄 유전자, 인간 성장 호르몬, 또는 SV40 후기 및 초기 poly(A)이다. 일부 양태에서, polyA 꼬리는 소 성장 호르몬 polyA이다.
- [0061] [0057] 일부 양태에서, 본원에 개시된 바이러스 벡터 작제물은 5' 및 3' 역 말단 반복부(ITR)를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 5' ITR 및 3' ITR은 프로모터 및 코딩 서열에 플랭킹된다. 일부 양태에서, 5' ITR 및 3' ITR은 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, 및 AAV Anc80 ITR로부터 선택된 혈청형으로부터 유래된 AAV ITR이다. 일부 양태에서, AAV ITR은 혈청형 AAV2로부터 유래된다.
- [0062] [0058] 일부 양태에서, 5' AAV ITR은 SEQ ID NO: 8 또는 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함한다.
- [0063] [0059] 일부 양태에서, 3' AAV ITR은 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함한다.
- [0064] [0060] 일부 양태에서, 본원에 개시된 바이러스 벡터 작제물은 다음을 포함한다: a) 5' ITR은 SEQ ID NO: 8에 따른 핵산 서열을 포함하고 3' ITR은 SEQ ID NO: 9에 따른 핵산 서열을 포함하고/거나; b) 5' ITR은 SEQ ID NO: 52에 따른 핵산 서열을 포함하고 3' ITR은 SEQ ID NO: 53에 따른 핵산 서열을 포함한다.
- [0065] [0061] 일부 양태에서, 바이러스 벡터는 다음을 포함한다 (i) 5' ITR은 SEQ ID NO: 8 또는 52의 핵산 서열을 포함하고, (ii) 5' UTR은 SEQ ID NO: 20, 21, 또는 66 중 어느 하나의 핵산을 포함하고, (iii) 프로모터는 SEQ ID NO: 10-16, 28, 40, 57, 90-99 중 어느 하나의 핵산 서열을 포함하고, (iv) 3' UTR은 SEQ ID NO: 22, 67, 68, 또는 69의 핵산 서열을 포함하고, (v) 3' ITR은 SEQ ID NO: 9 또는 53의 핵산 서열을 포함한다.
- [0066] [0062] 일부 양태에서, 바이러스 벡터는 다음을 포함한다 (i) 5' ITR은 SEQ ID NO: 8 또는 52의 핵산 서열을 포함하고, (ii) 5' UTR은 SEQ ID NO: 20, 21, 또는 66 중 어느 하나의 핵산을 포함하고, (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SEQ ID NO: 10-16, 28, 40, 57, 90-99 중 어느 하나의 핵산 서열을 포함하고, 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 서열을 포함하고, (v) 3' UTR은 SEQ ID NO: 22, 67, 68, 또는 69의 핵산 서열을 포함하고, (vi) 3' ITR은 SEQ ID NO: 9 또는 53의 핵산 서열을 포함한다.
- [0067] [0063] 일부 양태에서, 본원에 개시된 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물은 SEQ ID NO: 7, 17, 38, 45-51, 54, 61, 82-84, 87-88, 및 100-107 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함한다.
- [0068] [0064] 일부 양태에서, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물은 내이 지지 세포에서 선택적으로 발현된다.
- [0069] [0065] 일부 양태에서, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물은 SEQ ID NO: 7의 뉴클레오티드 12-4557, SEQ ID NO: 17의 뉴클레오티드 12-4338, SEQ ID NO: 38의 뉴클레오티드 12-3976, SEQ ID NO: 54의 뉴클레오티드 12-4754, SEQ ID NO: 61의 뉴클레오티드 12-4429, SEQ ID NO: 100의 뉴클레오티드 12-4645, SEQ ID NO: 101의 뉴클레오티드 12-4708, SEQ ID NO: 102의 뉴클레오티드 12-4993, SEQ ID NO: 103의 뉴클레오티드 12-4496, SEQ ID NO: 104의 뉴클레오티드 12-4253, SEQ ID NO: 105의 뉴클레오티드 12-4320, SEQ ID NO: 106의 뉴클레오티드 12-4464, 또는 SEQ ID NO: 107의 뉴클레오티드 12-4328을 포함한다.
- [0070] [0066] 본 개시의 특정 양태는 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 또는 바이러스 벡터 작제물을 포함하는 바이러스 벡터 또는 AAV 입자에 관한 것이다. 일부 양태에서, 바이러스 벡터는 아데노-관련 바이러스(AAV), 아데노바이러스, 또는 렌티바이러스 벡터로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 벡터는 AAV 벡터이다.
- [0071] [0067] 일부 양태에서, 바이러스 벡터 또는 AAV 입자는 AAV 캡시드를 포함하고, 여기서 AAV 캡시드는 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV-rh8, AAV-rh10, AAV-rh39, AAV-rh43 또는 AAV Anc80 혈청형 캡시드이거나 이로부터 유래된다. 일부 양태에서, AAV 벡터 또는 AAV 입자는 AAV Anc80 캡시드인 AAV 캡시드를 포함한다.
- [0072] [0068] 본 개시의 특정 양태는 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 또는 AAV 입자를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물이다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 합성 외립프 용액이다.

- [0073] [0069] 본 개시의 특정 양태는 본원에 개시된 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자를 포함하는 생체의 세포에 관한 것이다.
- [0074] [0070] 일부 양태에서, 생체의 세포는 내이 세포이다. 일부 양태에서, 생체의 세포는 내이 지지 세포이다. 일부 양태에서, 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨셀 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0075] [0071] 본 개시의 특정 양태는 생체의 세포를 a. 본원에 개시된 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, 또는 AAV 입자; 및 b. AAV Rep 유전자, AAV Cap 유전자, AAV VA 유전자, AAV E2a 유전자, 및 AAV E4 유전자를 집합적으로 포함하는 하나 이상의 헬퍼 플라스미드로 형질도입시키는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0076] [0072] 본 개시의 특정 양태는 본원에 개시된 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 또는 생체의 세포를 투여하는 것을 포함하는, 내이 지지 세포에서 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편을 발현시키는 방법에 관한 것이다.
- [0077] [0073] 본 개시의 특정 양태는 본원에 개시된 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 또는 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내이 지지 세포에서 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편의 발현을 증가시키는 방법에 관한 것이다.
- [0078] [0074] 일부 양태에서, 내이 지지 세포에서 Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편의 발현은 내이 지지 세포에서 폴리펩티드의 내인성 발현에 비해 증가된다.
- [0079] [0075] 본 개시의 특정 양태는 본원에 개시된 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 또는 생체의 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 청력 손실로 고통 받거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체에서 청력 손실을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0080] [0076] 일부 양태에서, (i) Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현되거나, (ii) Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편은 내이 유모 세포에서보다 내이 지지 세포에서 더 높은 수준으로 선택적으로 발현되거나, (iii) Connexin 26 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편은 내이 유모 세포에서 독성을 유발하기에 충분한 수준으로 발현되지 않거나, (iv) 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0081] [0077] 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨셀 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 및 OC90+ 세포(OC90) 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0082] [0078] 일부 양태에서, 투여는 대상체의 내이로 투여이다.
- [0083] [0079] 일부 양태에서, 투여는 대상체의 와우로 투여이다.
- [0084] [0080] 일부 양태에서, 투여는 등근창 막 주사를 통해 이루어진다.
- [0085] [0081] 특정 양태는 청력 손실로 고통받거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체에서 청력 손실의 치료를 위한 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 또는 생체의 세포의 용도에 관한 것이다.
- [0086] [0082] 특정 양태는 청력 손실의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 또는 생체의 세포의 용도에 관한 것이다.
- [0087] [0083] 일부 양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 또는 생체의 세포는 의약으로서 사용하기 위한 것이다.
- [0088] [0084] 일부 양태에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 또는 생체의 세포는 청력 손실의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0089] [0085] 일부 양태에서, 작제물, 벡터, AAV 입자, 조성물 또는 생체의 세포는 투여를 위한 장치에 미리 로딩된

다. 일부 양태에서, 장치는 마이크로카테터이다. 일부 양태에서, 마이크로카테터는 외이도를 통해 중이강으로 들어가고 마이크로카테터의 말단을 RWM과 접촉할 수 있도록 성형된다. 일부 양태에서, 마이크로카테터의 원위 단부는 10 내지 1,000 미크론의 직경을 갖는 적어도 하나의 미세바늘을 포함한다. 일부 양태에서, 키트는 장치를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 장치는 도 5-8 중 어느 하나에 설명된 장치이다. 일부 양태에서, 장치는 구부러진 부분과 각진 팁을 포함하는 바늘을 포함한다.

[0090] [0086] 특정 양태는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드, 작제물, 발현 작제물, 바이러스 벡터 작제물, 바이러스 벡터, AAV 입자, 또는 생체의 세포를 포함하는 키트에 관한 것이다. 일부 양태에서, 키트는 본원에 개시된 장치를 추가로 포함한다.

[0091] [0087] 본 개시의 특정 양태는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물에 관한 것이고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.

[0092] [0088] 본 개시의 특정 양태는 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터를 포함하는 작제물에 관한 것이고, 여기서 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드가 내이 지지 세포에서 발현되도록 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결되며, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.

[0093] [0089] 본 개시의 특정 양태는 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터를 포함하는 작제물에 관한 것이고, 여기서 폴리뉴클레오티드는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결되며, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다. 일부 양태에서, 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0094] [0090] 본 개시의 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 작제물에 관한 것이고, 여기서 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.

[0095] [0091] 본 개시의 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 작제물에 관한 것이고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 최소 GJB2 프로모터를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0096] [0092] 일부 양태에서, 프로모터는 하나 이상의 GJB6 프로모터, GDF6 프로모터, IGFBP2 프로모터, RBP7 프로모터, PARM1 프로모터, GFAP 프로모터, BACE2 프로모터, DBI2 프로모터, FABP3 프로모터, KLHL14 프로모터, MMP15 프로모터, SPARC 프로모터, TSPAN8 프로모터, VIM 프로모터, 이들의 유도체, 또는 이들의 단편으로부터 선택된다.

[0097] [0093] 일부 양태에서, 프로모터는 GJB2 프로모터 또는 최소 GJB2 프로모터이다.

[0098] [0094] 일부 양태에서, 작제물은 2개 이상의 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 GJB6 프로모터, GDF6 프로모터, IGFBP2 프로모터, RBP7 프로모터, PARM1 프로모터, GFAP 프로모터, BACE2 프로모터, DBI2 프로모터, FABP3 프로모터, KLHL14 프로모터, MMP15 프로모터, SPARC 프로모터, TSPAN8 프로모터, VIM 프로모터, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 제2 프로모터는 GJB2 프로모터 또는 최소 GJB2 프로모터로부터 선택된다.

[0099] [0095] 본 개시의 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드(여기서 폴리뉴클레오티드는 내이 지지 세포에서 발현됨), 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 작제물에 관한 것이고, 여기서 내이 지지 세포 선택

적 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.

- [0100] [0096] 본 개시의 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 작제물에 관한 것이고, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0101] [0097] 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0102] [0098] 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0103] [0099] 일부 양태에서, 작제물은 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 포함한다. 일부 양태에서, microRNA는 내이 유모 세포에서 발현된다. 일부 양태에서, microRNA는 miR-194, miR-140, miR-18a, miR-99a, miR-30b, miR-15a, miR182, miR-183, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상이다.
- [0104] [0100] 본 개시의 특정 양태는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물에 관한 것이고, 여기서 작제물은 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 포함한다.
- [0105] [0101] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드) 또는 리포터 폴리펩티드를 인코딩한다.
- [0106] [0102] 일부 양태에서, microRNA는 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 내고랑 세포 중 하나 이상에서 발현된다.
- [0107] [0103] 일부 양태에서, microRNA는 내이 유모 세포에서 발현된다.
- [0108] [0104] 일부 양태에서, microRNA는 miR-194, miR-140, miR-18a, miR-99a, miR-30b, miR-15a, miR182, 또는 miR-183 중 하나 이상이다.
- [0109] [0105] 일부 양태에서, 작제물은 5' 및 3' 역 말단 반복부(ITR)를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' 비번역 영역(UTR)을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 3' 비번역 영역(UTR)을 포함한다.
- [0110] [0106] 본 개시의 특정 양태는 본원에 개시된 작제물을 포함하는 벡터, 바이러스 입자(예를 들어, AAV), 생체 외 세포, 및 조성물에 관한 것이다.
- [0111] [0107] 본 개시의 특정 양태는 본원에 개시된 작제물을 포함하는 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자에 관한 것이다.
- [0112] [0108] 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하는 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자에 관한 것이고, 여기서 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다. 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 최소 GJB2 프로모터를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다.
- [0113] [0109] 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하는 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자에 관한 것이고, 여기서 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.

- [0114] [0110] 본 개시의 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (여기서 폴리뉴클레오티드는 내이 지지 세포에서 발현됨), (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하는 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자에 관한 것이고, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.
- [0115] [0111] 본 개시의 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하는 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자에 관한 것이고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0116] [0112] 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하는 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자에 관한 것이다.
- [0117] [0113] 본 개시의 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하는 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자에 관한 것이고, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0118] [0114] 특정 양태는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하는 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자에 관한 것이다.
- [0119] [0115] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 하나 이상의 GJB6 프로모터, GDF6 프로모터, IGFBP2 프로모터, RBP7 프로모터, PARM1 프로모터, GFAP 프로모터, BACE2 프로모터, DBI2 프로모터, FABP3 프로모터, KLHL14 프로모터, MMP15 프로모터, SPARC 프로모터, TSPAN8 프로모터, VIM 프로모터, 이들의 유도체, 또는 이들의 단편으로부터 선택된다.
- [0120] [0116] 일부 양태에서, 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0121] [0117] 본 개시의 특정 양태는 내이 세포(예를 들어, 지지 세포)에서 폴리펩티드를 발현시키기 위해 본원에 개시된 작제물, 벡터, 바이러스 입자(예를 들어, AAV), 생체의 세포, 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0122] [0118] 본 개시의 특정 양태는 내이 세포(예를 들어, 지지 세포)에서 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현을 증가시키기 위해 본원에 개시된 작제물, 벡터, 바이러스 입자(예를 들어, AAV), 생체의 세포, 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 발현 증가는 내이 세포(예를 들어, 지지 세포)에서의 상응하는 내인성 폴리펩티드 발현에 상대적이다.
- [0123] [0119] 본 개시의 특정 양태는 비-내이 지지 세포(예를 들어, 내이 유모 세포)에서 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드)의 발현을 감소시키기 위해 본원에 개시된 작제물, 벡터, 바이러스 입자(예를 들어, AAV), 생체의 세포, 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 발현 감소는 비-내이 세포 지지 세포(예를 들어, 내이 유모 세포)에서의 상응하는 내인성 폴리펩티드 발현에 상대적이다.
- [0124] [0120] 본 개시의 특정 양태는 내이 세포에서 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드)의 발현과 관련된 독성을 감소시키기 위해 본원에 개시된 작제물, 벡터, 바이러스 입자(예를 들어, AAV), 생체의 세포, 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0125] [0121] 본 개시의 특정 양태는 청력 손실로 고통받거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체에서 청력 손실을 치료하기 위해 본원에 개시된 작제물, 벡터, 바이러스 입자(예를 들어, AAV), 생체의 세포, 및 조성물을 사용하는

방법에 관한 것이다.

[0126] **도면의 간단한설명**

[0127] [0122] **도 1a-1b** 패널(1a)은 단순화된 내인성 AAV 게놈을 도시한다; 패널 (1b)는 치료적 폴리펩티드(예를 들어, GJB2 유전자)를 발현할 수 있는 단순화된 재조합 AAV(rAAV) 작제물을 도시한다.

[0128] [0123] **도 2a-2h**는 치료적 폴리펩티드를 포함하는 대안적인 예시적인 rAAV 작제물을 도시한다. 도 2a는 5' ITR, CAG 프로모터, 치료적 폴리펩티드(hGJB2 유전자)를 인코딩하는 핵산, bGH polyA, 및 3' ITR을 포함하는 예시적인 rAAV 작제물을 도시한다. 도 2b는 5' ITR, CAG 프로모터, 치료적 폴리펩티드(hGJB2 유전자)를 인코딩하는 핵산, 3' UTR, bGH polyA, 및 3' ITR을 포함하는 예시적인 rAAV 작제물을 도시한다. 도 2c는 5' ITR, CAG 프로모터, 5' UTR, 치료적 폴리펩티드(hGJB2 유전자)를 인코딩하는 핵산, FLAG 태그, 3' UTR, bGH polyA, 및 3' ITR을 포함하는 예시적인 rAAV 작제물을 도시한다. 도 2d는 5' ITR, smCBA 프로모터, 5' UTR, 치료적 폴리펩티드(hGJB2 유전자)를 코딩하는 핵산, FLAG 태그, 3' UTR, bGH polyA, 및 3' ITR을 포함하는 예시적인 rAAV 작제물을 도시한다. 도 2e는 5' ITR, CMV 프로모터 및 hGJB2 프로모터를 포함하는 프로모터, 5' UTR, hGJB2 유전자를 인코딩하는 핵산, FLAG 태그, 3' UTR, bGH polyA, 및 3' ITR을 포함하는 예시적인 rAAV 작제물을 도시한다. 도 2f는 5' ITR, CAG 프로모터, 5' UTR, hGJB2 프로모터, FLAG 태그, microRNA 조절 표적 부위, 3' UTR, bGH polyA, 및 3' ITR을 포함하는 예시적인 rAAV 작제물을 도시한다. 도 2g는 5' ITR, 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함하는 프로모터, 치료적 폴리펩티드(hGJB2 유전자)를 인코딩하는 핵산, FLAG 태그, 5' UTR, bGH polyA, 및 3' ITR을 포함하는 예시적인 rAAV 작제물을 도시한다. 도 2h는 5' ITR, CAG 프로모터, 치료적 폴리펩티드(hGJB2 유전자)를 인코딩하는 핵산, FLAG 태그, T2A 요소, eGFP를 인코딩하는 핵산, bGH polyA, 및 3' ITR을 포함하는 예시적인 rAAV 작제물을 도시한다.

[0129] [0124] **도 3a-3q**는 microRNA 표적화 부위(miRTS) 부위를 인식하는 microRNA의 존재 또는 부재 하에 상기 부위를 갖는 작제물로 트랜스펙션되거나 형질도입된 HEK293FT 세포에서 트랜스젠의 시험관내 또는 생체의 발현을 도시한다. 도 3a는 관심 유전자 및 miRTS를 포함하는 작제물을 나타내는 개략도이다. 도 3b는 상이한 내이 세포 유형에서 발현된 microRNA의 발현에 기초한 miRTS의 선택을 나타내는 벤 다이어그램이다. 도 3c는 miRNA-발현 플라스미드(pITR.CAG.mScarlet.miRNA) 및 관심 유전자 및 microRNA 표적 부위를 포함하는 플라스미드(pITR.CAG.GOI.miRTS)로 트랜스펙션된 세포에서의 GFP 발현을 나타내는 그래프이다. 도 3d는 GFP 및 microRNA 표적 부위를 포함하는 AAVAnc80 벡터(AAVAnc0-CAG.GOI.miRTS)로 형질도입되고 miRTS를 표적화하는 miRNA를 발현하는 플라스미드(pITR.CAG.mScarlet.miRNA)로 트랜스펙션된 HEK293FT 세포에서 유세포 분석에 의해 측정된 GFP 발현을 나타내는 그래프이다. 도 3e는 miRTS를 표적화하는 miRNA를 인코딩하는 플라스미드(pITR.CAG.mScarlet.miRNA)를 발현시키는 두 가지 양의 플라스미드 중 하나로 트랜스펙션시킨 후 microRNA 표적화 부위를 갖는 관심 유전자를 발현하는 AAVAnc80(AAVAnc80-CAG.GOI.miRTS)로 형질도입된 세포에서 RT-qPCR에 의해 측정된 관심 유전자 발현을 나타내는 그래프이다. 도 3f는 miRTS를 표적화하는 miRNA를 발현시키는 두 가지 양의 플라스미드(pITR.CAG.mScarlet.miRNA) 중 하나로 트랜스펙션시킨 후 관심 유전자 및 microRNA 표적화 부위를 포함하는 AAVAnc80(AAVAnc80-CAG.GOI.miRTS)로 형질도입된 세포에서 관심 유전자의 발현을 나타내는 단백질의 웨스턴 블롯이다. 도 3g는 도 3f의 웨스턴 블롯으로부터 결정된 단백질 수준의 정량화를 나타내는 그래프이다. 도 3h는 관심 유전자만을 이용한 형질도입과 비교하여 microRNA 표적화 부위를 갖는 관심 유전자의 시험관내 형질도입으로 인한 유전자 발현의 히트 맵이다. 도 3i는 샘플 사이의 차별적인 유전자 발현을 나타내는 화산 플롯이다. 도 3j는 미처리된 와우 외식편에서(좌측 패널) 관심 유전자의 발현 및 microRNA 표적 부위 없이 FLAG-태깅된 관심 유전자를 인코딩하는 AAV를 이용한 형질도입 후(우측 패널) 관심 유전자의 발현을 보여준다. FLAG 태그의 면역염색은 녹색으로 표시된다. MYO7A의 면역염색을 사용하여 유모 세포를 적색으로 표시하였다. 흰색 화살촉은 Connexin 26-FLAG를 발현하는 유모 세포를 나타낸다. 도 3k는 FLAG-태깅된 관심 유전자 및 유모 세포에서 발현된 microRNA에 대한 microRNA 표적화 부위를 포함하는 AAVAnc80-CAG-GOI.miRTS1로 형질도입된 와우 외식편을 보여준다. 도 3l은 FLAG-태깅된 관심 유전자 및 유모 세포에서 발현된 microRNA에 대한 microRNA 표적화 부위를 포함하는 AAVAnc80-CAG-GOI.miRTS1로 형질도입된 와우 외식편을 보여준다. 도 3m은 FLAG-태깅된 관심 유전자 및 유모 세포에서 발현된 microRNA에 의해 인식되는 microRNA 표적화 부위를 포함하는 AAVAnc80-CAG-GOI.miRTS2로 형질도입된 와우 외식편을 보여준다. 도 3n은 FLAG-태깅된 관심 유전자 및 유모 세포에서 발현된 microRNA에 의해 인식되는 microRNA 표적화 부위를 포함하는 AAVAnc80-CAG-GOI.miRTS3으로 형질도입된 와우 외식편을 보여준다. 도 3o는 FLAG-태깅된 관심 유전자 및 유모 세포에서 발현된 microRNA에 대한 microRNA 표적화 부위를 포함하는 AAVAnc80-CAG-GOI.miRTS4로 형질도입된 와우 외식편을 보여준다. 도 3p 및 3q는 CAG.5UTR.hGJB2.FLAG.miRTS.3UTR(SEQ ID NO: 87), CAG.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR(SEQ ID NO: 82), 또는

CAG.5UTR.hGJB2.FLAG.GFP 작제물로 트랜스펙션된 HEK293FT 세포에서 GJB2 단백질의 시험관내 발현을 도시한다. CAG.5UTR.hGJB2.FLAG.miRTS.3UTR은 조절 miR-182 및/또는 miR-183의 존재 하에 외인성 hGJB2 녹다운을 허용하기 위해 3UTR에서 miR-182 및 miR-183에 대한 miRNA 표적화 부위(miRTS)를 포함한다. 작제물의 miRNA 조절을 확인하기 위해, HEK293FT 세포를 플라스미드를 포함하는 hGJB2로 트랜스펙션시키고, 선택적으로 miR-182 및 miR-183을 발현하는 플라스미드와 함께(+) 또는 없이(-) 공동-트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션 72h 후에 단백질 및 RNA 분석을 위해 세포를 수확하였다. 도 3p는 웨스턴 블롯을 사용하여 분석된 예시적인 GJB2 단백질 수준을 도시한다. 도 3q는 qPCR을 사용하여 분석된 예시적인 GJB2 mRNA 수준을 도시한다.

[0130] [0125] 도 4a-4c는 언급된 바와 같은 CAG, CMVe-GJB2p, 또는 smCBA 프로모터/인핸서 서열에 의해 구동되는 작제물을 포함하는 예시적인 rAAVAnc80 입자로 P2에서 형질도입된 마우스 와우 외식편에서 FLAG 단백질 발현을 도시하며, 외식편은 72h 후에 고정되었고, FLAG에 대한 면역염색은 녹색으로 표시되며, 유모 세포 마커 Myo7a에 대한 면역염색은 적색으로 표시되고, 핵 마커 DAPI는 청색으로 표시된다. 패널 (4a)는 5.8E9 vg/외식편의 AAVAnc80-CAG.5UTR.hGJB2.3F.3UTR(SEQ ID NO: 82)로 형질도입된 예시적인 외식편을 도시한다. 패널 (4b)는 1.4E10 vg/외식편의 AAVAnc80-smCBA.5UTR.hGJB2.3F.3UTR(SEQ ID NO: 83)로 형질도입된 예시적인 외식편을 도시한다. 패널 (4c)는 1.8E10 vg/외식편의 AAVAnc80-CMVeGFAPp.5UTR.hGJB2.3F.3UTR(SEQ ID NO: 84)로 형질도입된 예시적인 외식편을 도시한다.

[0131] [0126] 도 5는 본 개시의 양태에 따른, 내이에 유체를 전달하기 위한 장치의 사시도를 예시한다.

[0132] [0127] 도 6은 본 개시의 양태에 따른, 구부러진 바늘 서브-조립체의 측면도를 예시한다.

[0133] [0128] 도 7은 본 개시의 양태에 따른, 내이에 유체를 전달하기 위한 장치의 사시도를 예시한다.

[0134] [0129] 도 8은 본 개시의 양태에 따른, 장치의 원위 단부에 커플링된 구부러진 바늘 서브-조립체의 사시도를 예시한다.

[0135] [0130] 도 9a-9o는 야생형 마우스에서 Connexin 26의 생체내 발현을 도시한다. 야생형 마우스(p20)에 CAG.hGJB2.FLAG.GFP를 포함하는 rAAVAnc80 입자(도 2h에 제공된 개략도)를 와우에 투여하였다(도 9a). 지지 세포 및 내부 유모 세포에서 Connexin 26의 발현은 투여 10일 후에 검출되었다. 팔로이딘에 의한 액틴 필라멘트 및 유모 세포 부동섬모 다발의 면역염색은 청색으로 표시되고, GFP는 녹색으로 표시되고, FLAG는 보라색으로 표시되고, 내인성 Connexin 26은 적색으로 표시된다. SC - 지지 세포; IHC - 내부 유모 세포; OHC - 외부 유모 세포. 새끼 마우스에 AAVAnc80-CMVeGFAPp.mGJB2p.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR(도 9b), AAVAnc80-GDF6p.mGJB2p.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR(도 9c 및 9i)(도 2g에 제공된 개략도), AAVAnc80-IGFBP2p.mGJB2p.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR(도 9d)(도 2g에 제공된 개략도), AAVAnc80-PARM1p.mGJB2p.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR(도 9e 및 9j)(도 2g에 제공된 개략도), AAVAnc80-GFAPp.mGJB2p.hGJB2(도 9f), AAVAnc80-MMP15p.mGJB2p.hGJB2(도 9g 및 9l), AAVAnc80-VIMp.mGJB2p-hGJB2(도 9h 및 9k)를 포함하는 rAAVAnc80 입자를 와우에 투여하였다. (VIM은 도 9k에서 VIM1로도 지칭됨.) Connexin 26의 발현은 투여 2주 후에 검출되었다. 팔로이딘에 의한 액틴 필라멘트 및 유모 세포 부동섬모 다발의 면역염색은 청색으로 표시되고, FLAG는 녹색으로 표시되고, 내인성 Connexin 26 또는 Myo7a는 적색으로 표시된다. 도 9m은 AAVAnc80.CMVe.GFAP.mGJB2p.hGJB2.FLAG를 포함하는 AAVAnc80 입자가 투여된 야생형 마우스에서 Connexin 26의 생체내 발현을 도시한다. 내인성 Connexin 26은 흰색으로 표시되고, flag-태깅된 Connexin 26은 녹색으로 표시되고, 유모 세포는 팔로이딘 염색에 의해 청색으로 표시된다. 도 9n-9o는 AAVAnc80.CMVe.GDF6.mGJB2p.hGJB2.FLAG 또는 AAVAnc80.CMVe.PARM1.mGJB2p.hGJB2.FLAG를 포함하는 AAVAnc80 입자가 투여된 야생형 마우스에서 Connexin 26의 생체내 발현을 도시한다. Flag-태깅된 Connexin 26은 녹색으로 표시되고, 팔로이딘 염색은 청색으로 표시되고, Myo7a 마킹 유모 세포는 적색으로 표시된다.

[0136] [0131] 도 10a-10c는 GJB2 mRNA의 시험관내 발현 및 지지 세포 선택적 프로모터를 포함하는 작제물로부터 Connexin 26 단백질의 검출을 도시한다. 도 10a는 최소 GJB2 프로모터와 조합하여 GJB6, IGFBP2, RPB7, PARM1, 또는 GDF6 프로모터에 의해 구동되는 작제물을 포함하는 예시적인 rAAVAnc80 입자로 형질도입된 HEK293FT 세포에서 Connexin 26-FLAG 단백질 수준("GJB2-FLAG")을 보여준다. GAPDH는 로딩 대조군으로 제시된다. 도 10b는 GFAP 및 최소 GJB2 프로모터, CMV 인핸서/GFAP, GJB2 인핸서/GJB2, CMV 인핸서/GJB2, 또는 CAG 프로모터에 의해 구동되는 작제물을 포함하는 rAAVAnc80 입자로 형질도입된 HEK293FT 세포에서 GJB2 mRNA 수준을 보여준다. 도 10c는 최소 GJB2 프로모터와 조합하여 FABP3, KLHL14, DBI2, TSPAN8, MMP15, SPARC, 또는 VIM 프로모터에 의해 구동되는 작제물을 포함하는 플라스미드로 트랜스펙션된 HEK293FT 세포에서 Connexin 26-FLAG 단백질 수준(GJB2-FLAG)을 보여준다. FLAG를 사용하여 내인성 및 형질도입된 Connexin 26 발현 사이의 단백질 수준을 구별

하였다. GAPDH는 로딩 대조군으로 제시된다.

[0137] [0132] **도 11**은 CAG 프로모터, CMV 인핸서/GFAP 프로모터, 또는 GFAP 및 최소 GJB2 프로모터에 의해 구동되는 작제물을 포함하는 rAAVanc80 입자로 형질도입된 마우스 와우 외식편에서 GJB2 mRNA 수준을 보여준다. GJB2 mRNA 수준을 qPCR에 의해 결정하였다.

[0138] **정의**

[0139] [0133] 본 개시의 범위는 본원에 첨부된 청구 범위에 의해 정의되며 본원에 기재된 특정 양태에 의해 제한되지 않는다. 당업자는 본 명세서를 읽을 때, 이러한 기술된 양태와 동등하거나, 달리 청구 범위의 범위 내에 있을 수 있는 다양한 변형을 알 것이다. 일반적으로, 본원에서 사용되는 용어는 달리 명백하게 지시되지 않는 한, 당 분야에서 이해되는 의미에 따른다. 특정 용어의 명시적 정의는 하기에 제공된다; 본 명세서 전반에 걸친 특정 예에서 이들 및 다른 용어의 의미는 문맥으로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0140] [0134] 청구 범위에서 청구 요소를 수식하는 "제1", "제2", "제3" 등과 같은 서수 용어의 사용은 그 자체로 방법의 행위가 수행되는 다른 또는 시간 순서에 대해 하나의 청구 요소의 우선 사항, 우선 순위, 또는 순서를 의미하는 것은 아니며, 청구 요소를 구별하기 위해 특정 명칭을 갖는 하나의 청구 요소를 동일한 명칭을 갖는 다른 요소(그러나 서수 용어를 사용함)와 구별하기 위한 라벨로서만 사용한다.

[0141] [0135] 본원에서 사용되는 단수 형태는 달리 명확하게 지시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은 반대로 명시되거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한 제공된 생성물 또는 공정에 대해 그룹 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 전부가 존재하거나, 이용되거나, 달리 관련된 경우 충족된 것으로 간주된다. 일부 양태에서, 그룹의 정확히 하나의 구성원이 제공된 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이용되거나, 달리 관련된다. 일부 양태에서, 하나 초과, 또는 모든 그룹 구성원이 제공된 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이용되거나, 달리 관련된다. 본 개시는 달리 지시되지 않는 한 또는 모순 또는 불일치가 발생할 수 있다는 것이 당업자에게 명백하지 않는 한 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절, 설명 용어 등이 동일한 기본 청구항(또는 관련된 경우, 임의의 다른 청구항)에 따라 다른 청구항으로 도입되는 모든 변형, 조합, 및 순열을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 요소가 목록으로 제시되는 경우(예를 들어, Markush 그룹 또는 유사한 형식으로), 요소의 각각의 서브 그룹이 또한 개시되며, 임의의 요소(들)가 그룹으로부터 제거될 수 있음이 이해되어야 한다. 일반적으로, 양태 또는 측면이 특정 요소, 특징 등을 "포함하는" 것으로 언급되는 경우, 특정 양태 또는 측면은 이러한 요소, 특징 등으로 "구성되거나" "필수적 요소로 하여 구성되는(consist essentially of)" 것으로 이해되어야 한다. 단 순함을 위해, 이러한 양태는 경우마다 본원에서 그렇게 많은 단어로 구체적으로 제시되지 않았다. 특정 제외 사항이 명세서에 언급되어 있는지 여부에 관계없이, 임의의 구체에 또는 양태가 청구 범위로부터 명시적으로 제외될 수 있음이 또한 이해되어야 한다.

[0142] [0136] 명세서 전체에 걸쳐, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드가 일련의 문자(예를 들어, A, C, G, 및 T는 폴리뉴클레오티드의 경우 각각 아데노신, 시티딘, 구아노신, 및 티미딘을 나타냄)로 표시될 때마다, 이러한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 왼쪽에서 오른쪽으로, 5'에서 3' 또는 N-말단에서 C-말단 순서로 제공된다.

[0143] [0137] **투여:** 본원에서 사용되는 용어 "투여"는 전형적으로 대상체 또는 시스템에 제제의 전달을 달성하기 위해 대상체 또는 시스템에 작제물 또는 조성물을 투여하는 것을 지칭한다. 일부 양태에서, 제제는 조성물이거나 이에 포함된다; 일부 양태에서, 제제는 조성물 또는 이의 하나 이상의 성분의 대사를 통해 생성된다. 당업자는 적절한 상황에서 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하기 위해 이용될 수 있는 다양한 경로를 알고 있을 것이다. 예를 들어, 일부 양태에서, 투여는 전신적이거나 국소적일 수 있다. 일부 양태에서, 전신 투여는 정맥내 투여일 수 있다. 일부 양태에서, 투여는 국소적일 수 있다. 국소 투여는, 예를 들어, 등근창 막을 통하거나 고실계(scala-tympani)로의 주사, 내림프, 외림프 및/또는 반고리관 개방술 후 내림프를 통한 중간계(scala-media) 주사를 통한 와우 외림프로의 전달을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 투여는 단일 용량만을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 투여는 고정된 수의 용량의 적용을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 투여는 간헐적(예를 들어, 시간에 따라 분리된 복수의 용량) 및/또는 주기적(예를 들어, 공통 기간으로 분리된 개별 용량) 투여인 투여를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 투여는 적어도 선택된 기간 동안 연속 투여(예를 들어, 관류)를 포함할 수 있다.

[0144] [0138] **대립유전자:** 본원에서 사용되는 용어 "대립유전자"는 특정 다형성 게놈 유전자좌의 2개 이상의 기준 유전자 변이체 중 하나를 지칭한다.

[0145] [0139] **개선:** 본원에서 사용되는 용어 "개선"은 상태의 예방, 감소 또는 완화, 또는 대상체의 상태 개선을 지

칭한다. 개선은 질병, 장애 또는 질환의 완전한 회복 또는 완전한 예방을 포함할 수 있으나 이를 필요로 하는 것은 아니다.

[0146] [0140] **아미노산:** 가장 넓은 의미에서, 본원에서 사용되는 용어 "아미노산"은, 예를 들어, 하나 이상의 펩티드 결합의 형성을 통해 폴리펩티드 사슬에 혼입될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 지칭한다. 일부 양태에서, 아미노산은 일반 구조, 예를 들어, $H_2N-C(H)(R)-COOH$ 를 갖는다. 일부 양태에서, 아미노산은 자연 발생 아미노산이다. 일부 양태에서, 아미노산은 비천연 아미노산이고; 일부 양태에서, 아미노산은 D-아미노산이고; 일부 양태에서, 아미노산은 L-아미노산이다. "표준 아미노산"은 자연 발생 펩티드에서 일반적으로 발견되는 20개의 표준 L-아미노산 중 임의의 것을 지칭한다. "비표준 아미노산"은 합성으로 제조되었는지 또는 천연 공급원으로부터 수득되었는지에 관계없이, 표준 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 지칭한다. 일부 양태에서, 폴리펩티드에서 카르복시- 및/또는 아미노-말단 아미노산을 포함하는 아미노산은 상기 제시된 바와 같은 일반 구조와 비교하여 구조적 변형을 함유할 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 아미노산은 일반 구조와 비교하여 메틸화, 아미드화, 아세틸화, 페길화, 글리코실화, 포스포릴화, 및/또는 (예를 들어, 아미노 기, 카르복실산 기, 하나 이상의 양성자, 및/또는 하이드록실 기의) 치환을 포함한다. 일부 양태에서, 이러한 변형은, 예를 들어, 달리 동일한 비변형 아미노산을 함유하는 것과 비교하여 변형된 아미노산을 함유하는 폴리펩티드의 순환 반감기를 변경할 수 있다. 일부 양태에서, 이러한 변형은 달리 동일한 비변형 아미노산을 함유하는 것과 비교하여 변형된 아미노산을 함유하는 폴리펩티드의 관련 활성을 유의하게 변경시키지 않는다.

[0147] [0141] **대략 또는 약:** 본원에서 사용되는 용어 "대략" 또는 "약"은 언급된 기준 값과 유사한 값을 포함하는 하나 이상의 관심 값에 적용될 수 있다. 일부 양태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 언급되지 않거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한 언급된 기준 값의 $\pm 10\%$ (초과 또는 미만) 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다(이러한 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우 제외). 예를 들어, 일부 양태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 기준 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하 이내의 값의 범위를 포함할 수 있다.

[0148] [0142] **관련된:** 본원에서 사용되는 용어 "관련된"은 하나의 존재, 수준 및/또는 형태가 다른 것의 존재, 수준 및/또는 형태와 상관관계가 있는 경우, 서로 "관련된" 2개의 이벤트 또는 개체를 기술한다. 예를 들어, 특정 개체(예를 들어, 폴리펩티드, 유전적 서명, 대사산물, 미생물 등)는 이의 존재, 수준 및/또는 형태가 질병, 장애, 또는 질환의 발생을 및/또는 감수성과 상관관계가 있는 경우(예를 들어, 관련 집단에 걸쳐), 특정 질병, 장애, 또는 질환과 관련된 것으로 간주된다. 일부 양태에서, 2개 이상의 개체는 이들이 서로 물리적으로 근접하고/거나 근접하게 유지되도록, 직접 또는 간접적으로 상호작용하는 경우 서로 물리적으로 "관련"된다. 일부 양태에서, 서로 물리적으로 관련된 2개 이상의 개체는 서로 공유적으로 연결되고; 일부 양태에서, 서로 물리적으로 관련된 2개 이상의 개체는 서로 공유적으로 연결되지 않지만, 예를 들어, 수소 결합, 반 데르 발스 상호작용, 소수성 상호작용, 자성, 및 이들의 조합에 의해 비공유적으로 관련된다.

[0149] [0143] **생물학적 활성:** 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 활성"은 관심 제제 또는 개체에 의해 달성되는 관찰 가능한 생물학적 효과 또는 결과를 지칭한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 특이적 결합 상호작용은 생물학적 활성이다. 일부 양태에서, 생물학적 경로 또는 이벤트의 조절(예를 들어, 유도, 향상, 또는 억제)은 생물학적 활성이다. 일부 양태에서, 생물학적 활성의 존재 또는 정도는 관심 생물학적 경로 또는 이벤트에 의해 생산된 직접 또는 간접적 생성물의 검출을 통해 평가된다.

[0150] [0144] **세포 선택적 프로모터:** 본원에서 사용되는 용어 "세포 선택적 프로모터"는 특정 세포 유형에서 우세하게 활성인 프로모터를 지칭한다(예를 들어, 특정 유전자의 전사는 조직-특이적 프로모터에 결합하는 전사 조절 및/또는 제어 단백질을 발현하는 세포 내에서만 일어난다). 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 내이의 하나 이상의 지지 세포에서 우세하게 활성인 프로모터이다.

[0151] [0145] **특징적인 부분:** 본원에서 사용되는 용어 "특징적인 부분"은 가장 넓은 의미에서, 물질의 존재(또는 부재)가 물질의 특정 특징, 속성, 또는 활성의 존재(또는 부재)와 상관관계가 있는 물질의 부분을 지칭한다. 일부 양태에서, 물질의 특징적인 부분은 주어진 물질 및 특정 특징, 속성 또는 활성을 공유하는 관련 물질에서 발견되지만, 특정 특징, 속성 또는 활성을 공유하지 않는 물질에서는 발견되지 않는 부분이다. 일부 양태에서, 특징적인 부분은 온전한 물질과 적어도 하나의 기능적 특징을 공유한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 단백질 또는 폴리펩티드의 "특징적인 부분"은 함께 단백질 또는 폴리펩티드의 특징인 아미노산의 연속 스트레치, 또는 아미노산의 연속 스트레치의 집합을 함유하는 것이다. 일부 양태에서, 각각의 이러한 연속 스트레치는 일반적으로 적어도 2, 5, 10, 15, 20, 50개 이상의 아미노산을 함유한다. 일반적으로, 물질의(예를 들어, 단백질, 항체 등의) 특징적인 부분은 상기 명시된 서열 및/또는 구조적 동일성에 추가하여, 관련된 온전한 물질과 적어도 하나의 기

능적 특징을 공유하는 것이다. 일부 양태에서, 특징적인 부분은 생물학적으로 활성일 수 있다.

- [0152] [0146] **특징적인 서열**: 본원에서 사용되는 용어 "특징적인 서열"은 폴리펩티드 또는 핵산의 패밀리의 모든 구성원에서 발견되는 서열이고, 따라서 당업자가 패밀리의 구성원을 정의하기 위해 사용할 수 있다.
- [0153] [0147] **특징적인 서열 요소**: 본원에서 사용되는 어구 "특징적인 서열 요소"는 중합체의 특징적인 부분을 나타내는 중합체에서(예를 들어, 폴리펩티드 또는 핵산에서) 발견되는 서열 요소를 지칭한다. 일부 양태에서, 특징적인 서열 요소의 존재는 중합체의 특정 활성 또는 속성의 존재 또는 수준과 상관관계가 있다. 일부 양태에서, 특징적인 서열 요소의 존재(또는 부재)는 특정 중합체를 이러한 중합체의 특정 패밀리 또는 그룹의 구성원(또는 구성원이 아님)으로 정의한다. 특징적인 서열 요소는 전형적으로 적어도 2개의 단량체(예를 들어, 아미노산 또는 뉴클레오티드)를 포함한다. 일부 양태에서, 특징적인 서열 요소는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 단량체(예를 들어, 연속적으로 연결된 단량체)를 포함한다. 일부 양태에서, 특징적인 서열 요소는 길이가 서열 요소를 공유하는 중합체에 걸쳐 변하거나 변하지 않을 수 있는 하나 이상의 스페이서 영역에 의해 이격된 연속 단량체의 적어도 제1 및 제2 스트레치를 포함한다.
- [0154] [0148] **조합 요법**: 본원에서 사용되는 용어 "조합 요법"은 대상체가 2개 이상의 치료 요법(예를 들어, 2개 이상의 치료제)에 동시에 노출되는 상황을 지칭한다. 일부 양태에서, 2개 이상의 제제가 동시에 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 2개 이상의 제제가 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 2개 이상의 제제가 중복 투여 요법으로 투여될 수 있다.
- [0155] [0149] **비교 가능한**: 본원에서 사용되는 용어 "비교 가능한"은 당업자가 관찰된 차이 또는 유사성에 기초하여 결론이 합리적으로 도출될 수 있음을 이해하도록 서로 동일하지 않을 수 있지만 이들 사이의 비교를 가능하게 하기에 충분히 유사한 2개 이상의 제제, 개체, 상황, 조건 세트, 대상체, 집단 등을 지칭한다. 일부 양태에서, 비교 가능한 세트의 제제, 개체, 상황, 조건 세트, 대상체, 집단 등은 복수의 실질적으로 동일한 특징 및 하나 또는 소수의 다양한 특징을 특징으로 한다. 당업자는 맥락상 2개 이상의 이러한 제제, 개체, 상황, 조건 세트, 대상체, 집단 등이 비교 가능한 것으로 간주되기 위해 임의의 주어진 상황에서 어느 정도의 동일성이 요구되는지를 이해할 것이다. 예를 들어, 당업자는 다양한 세트의 환경, 자극, 제제, 개체, 상황, 조건 세트, 대상체, 집단 등에서 얻거나 이를 이용하여 얻은 결과 또는 관찰된 현상의 차이가 달라진 해당 특징의 변화에 의해 발생하거나 변화를 나타낸다는 합리적인 결론을 보증하기에 충분한 실질적으로 동일한 특징의 수 및 유형을 특징으로 하는 경우, 제제, 개체, 상황, 조건 세트, 대상체, 집단 등의 세트가 서로 비교 가능하다는 것을 이해할 것이다.
- [0156] [0150] **작제물**: 본원에서 사용되는 용어 "작제물"은 적어도 하나의 이중성 폴리뉴클레오티드를 운반할 수 있는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물을 지칭한다. 일부 양태에서, 작제물은 플라스미드, 트랜스포손, 코스미드, 인공 염색체(예를 들어, 인간 인공 염색체(HAC), 효모 인공 염색체(YAC), 박테리아 인공 염색체(BAC), 또는 P1-유래된 인공 염색체(PAC)) 또는 바이러스 벡터, 캡시드, 바이러스 입자 및 임의의 Gateway® 플라스미드일 수 있다. 작제물은, 예를 들어, 발현을 위한 충분한 시스-작용 요소를 포함할 수 있고; 발현을 위한 다른 요소는 숙주 영양류 세포에 의해 또는 시험관내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 작제물은 적절한 제어 요소와 관련될 때 복제할 수 있는 임의의 유전 요소(예를 들어, 플라스미드, 트랜스포손, 코스미드, 인공 염색체, 또는 바이러스 벡터, 캡시드, 바이러스 입자 등)를 포함할 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, "작제물"은 클로닝 및/또는 발현 작제물 및/또는 바이러스 작제물(예를 들어, 아데노-관련 바이러스(AAV) 작제물, 아데노바이러스 작제물, 렌티바이러스 작제물, 또는 레트로바이러스 작제물)을 포함할 수 있다.
- [0157] [0151] **보존적**: 본원에서 사용되는 용어 "보존적"은 유사한 화학적 특성(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 측쇄 R 기를 갖는 또 다른 아미노산 잔기에 의한 아미노산 잔기의 치환을 포함하는 보존적 아미노산 치환을 기술하는 경우를 지칭한다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 관심 기능적 특성, 예를 들어, 리간드에 결합하는 수용체의 능력을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 유사한 화학적 특성을 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 기의 예는 지방족 측쇄, 예를 들어, 글리신(Gly, G), 알라닌(Ala, A), 발린(Val, V), 류신(Leu, L), 및 이소류신(Ile, I); 지방족-하이드록실 측쇄, 예를 들어, 세린(Ser, S) 및 트레오닌(Thr, T); 아미드-함유 측쇄, 예를 들어, 아스파라긴(Asn, N) 및 글루타민(Gln, Q); 방향족 측쇄, 예를 들어, 페닐알라닌(Phe, F), 티로신(Tyr, Y), 및 트립토판(Trp, W); 염기성 측쇄, 예를 들어, 리신(Lys, K), 아르기닌(Arg, R), 및 히스티딘(His, H); 산성 측쇄, 예를 들어, 아스파르트산(Asp, D) 및 글루탐산(Glu, E); 및 황-함유 측쇄, 예를 들어, 시스테인(Cys, C) 및 메티오닌(Met, M)을 포함한다. 보존적 아미노산 치환 그룹은, 예를 들어, 발린/류신/이소류신(Val/Leu/Ile, V/L/I), 페닐알라닌/티로신(Phe/Tyr, F/Y), 리신/아르기닌(Lys/Arg, K/R), 알라닌/발린

(Ala/Val, A/V), 글루타메이트/아스파르테이트(Glu/Asp, E/D), 및 아스파라긴/글루타민(Asn/Gln, N/Q)을 포함한다. 일부 양태에서, 보존적 아미노산 치환은, 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 사용되는 바와 같이, 단백질에서 임의의 천연 잔기를 알라닌으로 치환하는 것일 수 있다. 일부 양태에서, 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌[Gonnet et al., 1992, Science 256:1443-1445]에 개시된 PAM250 로그-우도 매트릭스에서 양성 값을 갖는 보존적 치환이 이루어진다. 일부 양태에서, 치환은 PAM250 로그-우도 매트릭스에서 치환이 음성이 아닌 값을 갖는 중간 보존적 치환이다. 당업자는 상이한 종으로부터의 동일한 단백질 사이에 보존되지 않은 아미노산의 변화(예를 들어, 치환, 첨가, 결실 등)가 단백질의 기능에 영향을 미칠 가능성이 적고, 따라서 이러한 아미노산이 돌연변이를 위해 선택되어야 한다는 것을 이해할 것이다. 상이한 종으로부터의 동일한 단백질 사이에 보존된 아미노산은 변화(예를 들어, 결실, 첨가, 치환 등)되어서는 안되는데, 이는 이러한 돌연변이가 단백질의 기능 변화를 야기할 가능성이 더 높기 때문이다. 예시적인 보존적 아미노산 치환은 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 보존적 아미노산 치환

보존적 아미노산 치환		
아미노산의 경우	코드	다음으로 대체됨
알라닌	A	D-ala, Gly, Aib, β -Ala, Acp, L-Cys, D-Cys
아르기닌	R	D-Arg, Lys, D-Lys, homo-Arg, D-homo-Arg, Met, Ile, D-Met, D-Ile, Orn, D-Orn
아스파라긴	N	D-Asn, Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Gln, D-Gln
아스파르트산	D	D-Asp, D-Asn, Asn, Glu, D-Glu, Gln, D-Gln
시스테인	C	D-Cys, S-Me-Cys, Met, D-Met, Thr, D-Thr
글루타민	Q	D-Gln, Asn, D-Asn, Glu, D-Glu, Asp, D-Asp
글루탐산	E	D-Glu, D-Asp, Asp, Asn, D-Asn, Gln, D-Gln
글리신	G	Ala, D-Ala, Pro, D-Pro, Aib, β -Ala, Acp
이소류신	I	D-Ile, Val, D-Val, AdaA, AdaG, Leu, D-Leu, Met, D-Met
류신	L	D-Leu, Val, D-Val, AdaA, AdaG, Leu, D-Leu, Met, D-Met
리신	K	D-Lys, Arg, D-Arg, 호모-Arg, D-호모-Arg, Met, D-Met, Ile, D-Ile, Orn, D-Orn
메티오닌	M	D-Met, S-Me-Cys, Ile, D-Ile, Leu, D-Leu, Val, D-Val
페닐알라닌	F	D-Phe, Tyr, D-Thr, L-Dopa, His, D-His, Trp, D-Trp, 트랜스-3,4 또는 5-페닐프롤린, AdaA, AdaG, 시스-3,4 또는 5-페닐프롤린, Bpa, D-Bpa
프롤린	P	D-Pro, LI-티오아졸리딘-4-카르복실산, D-또는-L-1-옥사졸리딘-4-카르복실산(Kauer, 미국 특허 번호 4,511,390)
세린	S	D-Ser, Thr, D-Thr, allo-Thr, Met, D-Met, Met (O), D-Met (O), L-Cys, D-Cys
트레오닌	T	D-Thr, Ser, D-Ser, allo-Thr, Met, D-Met, Met (O), D-Met (O), Val, D-Val
티로신	Y	D-Tyr, Phe, D-Phe, L-Dopa, His, D-His
발린	V	D-Val, Leu, D-Leu, Ile, D-Ile, Met, D-Met, AdaA, AdaG

대조군: 본원에서 사용되는 용어 "대조군"은 결과가 비교되는 표준인 "대조군"의 당 분야에서 이해되는 의미를 지칭한다. 전형적으로, 대조군은 이러한 변수에 대한 결론을 내리기 위해 변수를 분리함으로써 실험에서 무결성을 높이는데 사용된다. 일부 양태에서, 대조군은 비교기를 제공하기 위해 시험 반응 또는 검정과 동시에 수행되는 반응 또는 검정이다. 예를 들어, 한 실험에서, "시험"(즉, 시험되는 변수)이 적용된다. 두 번째 실험, 즉, "대조군"에서, 시험되는 변수는 적용되지 않는다. 일부 양태에서, 대조군은 (예를 들어, 이전에 수행된 시험 또는 검정, 또는 이전에 알려진 양 또는 결과의) 과거 대조군이다. 일부 양태에서, 대조군은 인쇄되거나 달리 저장된 기록이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 대조군은 양성 대조군이다. 일부 양태에서, 대조군은 음성 대조군이다.

결정, 측정, 평가, 사정, 검정 및 분석: 본원에서 사용되는 용어 "결정", "측정", "평가", "사정", "검정", 및 "분석"은 임의의 측정 형태를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있고, 요소가 존재하는지 여부를 결정하는 것을 포함한다. 이러한 용어는 정량적 및/또는 정성적 결정 둘 모두를 포함한다. 검정은 상대적이거나 절대적일 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, "존재에 대한 검정"은 존재하는 것의 양을 결정하는 것

및/또는 존재하는지 여부를 결정하는 것일 수 있다.

- [0162] [0155] **내인성**: 물질 또는 공정과 관련하여 본원에서 사용시 유기체, 조직, 또는 세포와 같은 시스템 내에서부터 기원한 자연 발생 물질 또는 공정을 지칭한다.
- [0163] [0156] **조작된**: 일반적으로, 본원에서 사용되는 용어 "조작된"은 사람의 손에 의해 조작된 양태를 지칭한다. 예를 들어, 세포 또는 유기체의 유전 정보가 변경되도록 조작된 경우 이는 "조작된" 것으로 간주된다(예를 들어, 이전에 존재하지 않았던 새로운 유전 물질이, 예를 들어, 형질전환, 교배, 체세포 하이브리드화, 트랜스펙션, 형질도입, 또는 다른 메커니즘에 의해 도입되었거나, 이전에 존재했던 유전 물질이, 예를 들어, 치환 또는 결실 돌연변이, 또는 교배 프로토콜에 의해 변경되거나 제거됨). 통상적인 관행이며 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 조작된 폴리뉴클레오타이드 또는 세포의 자손은 비록 실제 조작이 선행 개체에 대해 수행되었음에도 불구하고 전형적으로 여전히 "조작된" 것으로 지칭된다.
- [0164] [0157] **부형제**: 본원에서 사용되는 용어 "부형제"는, 예를 들어, 원하는 일관성 또는 안정화 효과를 제공하거나 이에 기여하기 위해 약학적 조성물에 포함될 수 있는 불활성(예를 들어, 비-치료적) 체제를 지칭한다. 일부 양태에서, 적합한 약학적 부형제는, 예를 들어, 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카 겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 소듐 클로라이드, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함할 수 있다.
- [0165] [0158] **발현**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 핵산 서열의 용어 "발현"은 핵산 서열로부터 임의의 유전자 생성물(예를 들어, 전사체, 예를 들어, mRNA, 예를 들어, 폴리펩티드 등)의 생성을 지칭한다. 일부 양태에서, 유전자 생성물은 전사체일 수 있다. 일부 양태에서, 유전자 생성물은 폴리펩티드일 수 있다. 일부 양태에서, 핵산 서열의 발현은 하기 중 하나 이상을 포함한다: (1) DNA 서열로부터 RNA 주형의 생산(예를 들어, 전사에 의함); (2) RNA 전사체의 처리(예를 들어, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성, 및/또는 3' 말단 형성에 의함); (3) RNA의 폴리펩티드 또는 단백질로의 번역; 및/또는 (4) 폴리펩티드 또는 단백질의 번역-후 변형.
- [0166] [0159] **플랭킹된**: 본원에서 사용되는 용어 "플랭킹된"은 참조 항목의 말단에 대한 위치를 지칭한다. 보다 구체적으로, 참조 핵산 서열(들)과 관련하여, "플랭킹된"은 참조 핵산 서열(들)의 상류 및 하류에 서열을 갖는 것을 지칭한다. 일부 양태에서, 플랭킹된 참조 핵산 서열은 참조 핵산의 5' 말단에 인접하여 위치한 제1 서열 또는 일련의 뉴클레오타이드 잔기 및 참조 핵산의 3' 말단에 인접하여 위치한 제2 서열 또는 일련의 뉴클레오타이드 잔기를 갖는다. 일부 양태에서, 상류 및/또는 하류 플랭킹 서열은 참조 핵산 서열에 바로 인접한다. 일부 양태에서, 상류 및/또는 하류 플랭킹 서열과 참조 핵산 서열 사이에 개재 핵산이 존재한다.
- [0167] [0160] **기능성**: 본원에서 사용되는 용어 "기능성"은 이를 특성화하는 속성 및/또는 활성을 나타내는 형태로 존재하는 것을 기술한다. 예를 들어, 일부 양태에서, "기능성" 생물학적 분자는 이를 특성화하는 속성 및/또는 활성을 나타내는 형태의 생물학적 분자이다. 이러한 일부 양태에서, 기능성 생물학적 분자는 "비-기능성" 버전이 "기능성" 분자와 동일하거나 동등한 속성 및/또는 활성을 나타내지 않는다는 점에서 비-기능성인 또 다른 생물학적 분자에 비해 특성화된다. 생물학적 분자는 하나의 기능, 2개의 기능(즉, 2기능성) 또는 많은 기능(즉, 다기능성)을 가질 수 있다.
- [0168] [0161] **유전자**: 본원에서 사용되는 용어 "유전자"는 유전자 생성물(예를 들어, RNA 생성물, 예를 들어, 폴리펩티드 생성물)을 코딩하는 염색체 내의 DNA 서열을 지칭한다. 일부 양태에서, 유전자는 코딩 서열(즉, 특정 생성물을 인코딩하는 서열)을 포함한다. 일부 양태에서, 유전자는 비-코딩 서열을 포함한다. 일부 특정 양태에서, 유전자는 코딩(예를 들어, 엑손) 및 비-코딩(예를 들어, 인트론) 서열 둘 모두를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 유전자는, 예를 들어, 유전자 발현의 하나 이상의 양태(예를 들어, 세포-유형-특이적 발현, 유도성 발현 등)를 제어하거나 영향을 미칠 수 있는 하나 이상의 조절 서열(예를 들어, 프로모터, 인핸서 등) 및/또는 인트론 서열을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "유전자"는 일반적으로 폴리펩티드 또는 이의 단편을 인코딩하는 핵산의 일부를 지칭한다; 이 용어는 문맥으로부터 당업자에게 명백한 바와 같이, 조절 서열을 선택적으로 포함할 수 있다. 이러한 정의는 비-단백질-코딩 발현 단위에 대한 "유전자"라는 용어의 적용을 배제하려는 것이 아니라, 대부분의 경우에, 본 문서에서 사용되는 용어가 폴리펩티드-코딩 핵산을 지칭한다는 것을 명확히 하기 위한 것이다. 일부 양태에서, 유전자는 폴리펩티드를 인코딩할 수 있지만, 그 폴리펩티드는 기능적이지 않을 수 있고, 예를 들어, 유전자 변이체는 야생형 유전자에 비해 동일한 방식으로 기능하지 않거나, 전혀 기능하지 않는 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 일부 양태에서, 유전자는 일부 양태에서 역치 수준을 넘어 독성일 수 있는 전사체를 인코딩할 수 있다. 일부 양태에서, 유전자는 폴리펩티드를 인코딩할 수 있지만, 그 폴리펩티드는 기능적이지 않을 수 있고/있거나 역치 수준을 넘어 독성일 수 있다.

- [0169] [0162] **청력 손실**: 본원에서 사용되는 용어 "청력 손실"은 살아있는 유기체 청력의 부분적 또는 전체적 불능에 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 청력 손실은 후천적일 있다. 일부 양태에서, 청력 손실은 유전성(hereditary)일 수 있다. 일부 양태에서, 청력 손실은 유전적(genetic)일 수 있다. 일부 양태에서, 청력 손실은 질병 또는 외상(예를 들어, 신체적 외상, 청력 손실을 초래하는 하나 이상의 제제로의 치료 등)의 결과일 수 있다. 일부 양태에서, 청력 손실은 하나 이상의 공지된 유전적 원인 및/또는 증후군으로 인한 것일 수 있다. 일부 양태에서, 청력 손실은 알려지지 않은 병인을 가질 수 있다. 일부 양태에서, 청력 손실은 보청기 또는 다른 치료의 사용에 의해 완화되거나 완화되지 않을 수 있다.
- [0170] [0163] **이종성**: 본원에서 사용되는 용어 "이종성"은 상이한 공급원으로부터 유래된 2개 이상의 핵산 또는 단백질 서열 사이의 관계이다. 일부 양태에서, 치료적 단백질을 인코딩하는 핵산에 작동 가능하게 연결된 프로모터는 치료적 단백질을 인코딩하는 유전자 이외의 상이한 유전자로부터 유래될 수 있다.
- [0171] [0164] **동일성**: 본원에서 사용되는 용어 "동일성"은 중합체 분자 사이, 예를 들어, 핵산 분자(예를 들어, DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 사이 및/또는 폴리펩티드 분자 사이의 전반적인 관련성을 지칭한다. 일부 양태에서, 중합체 분자는 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한 경우 서로 "실질적으로 동일한" 것으로 간주된다. 예를 들어, 2개의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 퍼센트 동일성의 계산은 최적의 비교 목적을 위해 2개의 서열을 정렬함으로써 수행될 수 있다(예를 들어, 최적의 정렬을 위해 첫 번째 및 두 번째 서열 중 하나 또는 둘 모두에 갭을 도입할 수 있으며 비교 목적을 위해 동일하지 않은 서열은 무시할 수 있다). 일부 양태에서, 비교 목적으로 정렬된 서열의 길이는 참조 서열의 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 실질적으로 100%이며; 이후, 상응하는 위치의 뉴클레오티드가 비교된다. 첫 번째 서열의 위치가 두 번째 서열의 상응하는 위치와 동일한 잔기(예를 들어, 뉴클레오티드 또는 아미노산)에 의해 점유될 때, 2개의 분자(즉, 첫 번째 및 두 번째)는 그 위치에서 동일하다. 2개 서열 사이의 퍼센트 동일성은 2개 서열의 최적 정렬을 위해 도입되어야 하는 갭의 수 및 각 갭의 길이를 고려하여, 비교되는 2개 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다. 2개 서열 사이의 서열 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 포함된 Meyers 및 Miller의 알고리즘(CABIOS, 1989, 4: 11-17, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다)을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 양태에서, ALIGN 프로그램으로 이루어진 핵산 서열 비교는 PAM120 중량 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용한다.
- [0172] [0165] **개선, 증가, 향상, 억제 또는 감소**: 본원에서 사용되는 용어 "개선", "증가", "향상", "억제", "감소" 또는 이들의 문법적 동등어는 기준선 또는 다른 기준 측정에 상대적인 값을 나타낸다. 일부 양태에서, 값은 기준선 또는 다른 기준 측정과 통계적으로 유의한 차이가 있다. 일부 양태에서, 적절한 기준 측정은 특정 제제 또는 치료가 존재하지 않는(예를 들어, 전 및/또는 후) 달리 비교 가능한 조건 하에, 또는 적절한 비교 가능한 참조 제제의 존재 하에 특정 시스템(예를 들어, 단일 개체에서)에서의 측정이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 적절한 기준 측정은 관련 제제 또는 치료의 존재 하에 특정 방식으로 반응할 것으로 공지되거나 예상되는 비교 가능한 시스템에서의 측정이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 적절한 참조는 음성 참조이고; 일부 양태에서, 적절한 참조는 양성 참조이다.
- [0173] [0166] **녹다운**: 본원에서 사용되는 용어 "녹다운"은 하나 이상의 유전자 생성물의 발현 감소를 지칭한다. 일부 양태에서, 억제성 핵산은 녹다운을 달성한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 게놈 편집 시스템은 녹다운을 달성한다.
- [0174] [0167] **녹아웃**: 본원에서 사용되는 용어 "녹아웃"은 하나 이상의 유전자 생성물의 발현 제거를 지칭한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 게놈 편집 시스템은 녹아웃을 달성한다.
- [0175] [0001] **최소 프로모터**: 본원에서 사용되는 용어 "최소 프로모터"는 달리 지시되지 않는 한, 여전히 코딩 서열(예를 들어, 이종성 또는 상동성 코딩 서열)의 전사를 지시할 수 있는 전체 자연 발생 프로모터 서열보다 적은 서열을 포함하는 프로모터를 지칭한다.
- [0176] [0002] 일부 양태에서, 최소 프로모터는 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있는 전체 자연 발생 프로모터의 하나 이상의 영역(모든 영역 포함)을 포함할 수 있다.
- [0177] [0003] 일부 양태에서, 최소 프로모터는 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있는 전체 자연 발생 프로모터의 영역(들)의 부분 또는 부분들을 포함할 수 있다.

- [0178] [0004] **microRNA**: 본원에서 사용되는 용어 "microRNA" 또는 "miRNA"는 유전자 발현의 제어에 관여하는 생체 분자의 부류를 지칭한다. 성숙한 miRNA는 전형적으로 miRNA에 상보적인 서열을 포함하는 mRNA의 발현을 조절하는 18-25개 뉴클레오타이드 비-코딩 RNA이다. 이러한 작은 RNA 분자는 mRNA의 안정성 및/또는 번역을 조절함으로써 유전자 발현을 제어하는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, miRNA는 표적 mRNA의 3' UTR에 결합하여 번역을 억제한다. miRNA는 또한 표적 mRNA에 결합하고 RNAi 경로를 통해 유전자 침묵을 매개할 수 있다. miRNA는 또한 염색질 응집을 유발함으로써 유전자 발현을 조절할 수 있다.
- [0179] [0005] 일부 양태에서, microRNA는 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 28개 뉴클레오타이드, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 26개 뉴클레오타이드, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 24개 뉴클레오타이드, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 22개 뉴클레오타이드, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 20개 뉴클레오타이드, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 18개 뉴클레오타이드, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 16개 뉴클레오타이드, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 14개 뉴클레오타이드, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 12개 뉴클레오타이드, 약 12개 뉴클레오타이드 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 약 12개 뉴클레오타이드 내지 약 28개 뉴클레오타이드, 약 12개 뉴클레오타이드 내지 약 26개 뉴클레오타이드, 약 12개 뉴클레오타이드 내지 약 24개 뉴클레오타이드, 약 12개 뉴클레오타이드 내지 약 22개 뉴클레오타이드, 약 12개 뉴클레오타이드 내지 약 20개 뉴클레오타이드, 약 12개 뉴클레오타이드 내지 약 18개 뉴클레오타이드, 약 12개 뉴클레오타이드 내지 약 16개 뉴클레오타이드, 약 12개 뉴클레오타이드 내지 약 14개 뉴클레오타이드, 약 16개 뉴클레오타이드 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 약 16개 뉴클레오타이드 내지 약 28개 뉴클레오타이드, 약 16개 뉴클레오타이드 내지 약 26개 뉴클레오타이드, 약 16개 뉴클레오타이드 내지 약 24개 뉴클레오타이드, 약 16개 뉴클레오타이드 내지 약 22개 뉴클레오타이드, 약 16개 뉴클레오타이드 내지 약 20개 뉴클레오타이드, 약 16개 뉴클레오타이드 내지 약 18개 뉴클레오타이드, 약 18개 뉴클레오타이드 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 약 18개 뉴클레오타이드 내지 약 28개 뉴클레오타이드, 약 18개 뉴클레오타이드 내지 약 26개 뉴클레오타이드, 약 18개 뉴클레오타이드 내지 약 24개 뉴클레오타이드, 약 18개 뉴클레오타이드 내지 약 22개 뉴클레오타이드, 약 18개 뉴클레오타이드 내지 약 20개 뉴클레오타이드, 약 20개 뉴클레오타이드 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 약 20개 뉴클레오타이드 내지 약 28개 뉴클레오타이드, 약 20개 뉴클레오타이드 내지 약 26개 뉴클레오타이드, 약 20개 뉴클레오타이드 내지 약 24개 뉴클레오타이드, 약 20개 뉴클레오타이드 내지 약 22개 뉴클레오타이드, 약 22개 뉴클레오타이드 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 약 22개 뉴클레오타이드 내지 약 28개 뉴클레오타이드, 약 22개 뉴클레오타이드 내지 약 26개 뉴클레오타이드, 약 22개 뉴클레오타이드 내지 약 24개 뉴클레오타이드, 약 24개 뉴클레오타이드 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 약 24개 뉴클레오타이드 내지 약 28개 뉴클레오타이드, 약 24개 뉴클레오타이드 내지 약 26개 뉴클레오타이드, 약 26개 뉴클레오타이드 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 약 26개 뉴클레오타이드 내지 약 28개 뉴클레오타이드, 약 28개 뉴클레오타이드 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 또는 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 뉴클레오타이드)이다.
- [0180] [0006] **microRNA 조절 표적 부위**: 본원에서 사용되는 용어 "microRNA 조절 표적 부위" 또는 "miRTS"는 mRNA 전사체 상의 miRNA와 직접 상호작용하는 서열을 지칭한다. 종종, miRTS는 mRNA의 3' 비번역 영역(UTR)에 존재하지만, 코딩 서열 또는 5' UTR에도 존재할 수 있다. miRTS는 miRNA에 대한 완벽한 보체일 필요는 없으며, 일반적으로 miRNA에 대해 단지 소수의 상보성 염기를 갖고, 종종 하나 이상의 미스매치를 함유한다. miRTS는 miRTS가 작동 가능하게 연결된 유전자의 번역이 RISC와 같은 miRNA 침묵 메커니즘에 의해 억제될 만큼 충분히 miRNA에 의해 결합될 수 있는 임의의 서열일 수 있다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 치료적 폴리뉴클레오타이드)를 포함하는 핵산 작제물에 miRTS를 포함시키면 전사 후 치료적 폴리뉴클레오타이드가 분해될 수 있다.
- [0181] [0007] **핵산**: 본원에서 사용되는 용어 "핵산"은 가장 넓은 의미에서 올리고뉴클레오타이드 사슬에 혼입되거나 혼입될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 지칭한다. 일부 양태에서, 핵산은 포스포디에스테르 연결을 통해 올리고뉴클레오타이드 사슬에 혼입되거나 혼입될 수 있는 화합물 및/또는 물질이다. 문맥으로부터 명백한 바와 같이, 일부 양태에서, "핵산"은 개별 핵산 잔기(예를 들어, 뉴클레오타이드 및/또는 뉴클레오타이드)를 지칭하고; 일부 양태에서, "핵산"은 개별 핵산 잔기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 사슬을 지칭한다. 일부 양태에서, "핵산"은 RNA이거나 이를 포함하고; 일부 양태에서, "핵산"은 DNA이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 하나 이상의 천연 핵산 잔기이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다. 일부 양태에서, 핵산은 하나 이상의 핵산 유사체이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다. 일부 양태에서, 핵산 유사체는 포스포디에스테르 백본을 이용하지 않는다는 점에서 핵산과 상이하다. 대안적으로 또는 추가로, 일부 양태에서, 핵산은 포스포디에스테르 결합보다 하나 이상의 포스포로티오에이트 및/또는 5'-N-포스포르아미다이트 연결을 갖는다. 일부 양태에서, 핵산은 하나 이상의 천연 뉴클레오타이드(예를 들어, 아데노신, 티미딘, 구아노신, 시티딘, 우리딘, 테옥시아데노신, 테옥시티미딘, 테옥시 구아노신, 및 테옥시시티딘)이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다. 일부 양태에서, 핵

산은 하나 이상의 뉴클레오타이드 유사체(예를 들어, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피콜로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸시티딘, C-5 프로피닐-시티딘, C-5 프로피닐-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-아이오도우리딘, C5-프로피닐-우리딘, C5-프로피닐-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-테아자아데노신, 7-테아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0(6)-메틸구아닌, 2-티오 시티딘, 메틸화된 염기, 삽입된 염기, 및 이들의 조합)이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다. 일부 양태에서, 핵산은 천연 핵산의 것과 비교하여 하나 이상의 변형된 당(예를 들어, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-데옥시리보스, 아라비노스, 및 핵소스)을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 RNA 또는 단백질과 같은 기능성 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 핵산은 하나 이상의 인트론을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산은 천연 공급원으로부터의 분리, 상보적 주형에 기반한 중합에 의한 효소 합성(생체내 또는 시험관내), 재조합 세포 또는 시스템에서의 복제, 및 화학적 합성 중 하나 이상에 의해 제조된다. 일부 양태에서, 핵산은 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000개 이상의 잔기 길이를 갖는다. 일부 양태에서, 핵산은 부분적으로 또는 전체적으로 단일 가닥이고; 일부 양태에서, 핵산은 부분적으로 또는 전체적으로 이중 가닥이다. 일부 양태에서, 핵산은 폴리펩티드를 인코딩하거나 이를 인코딩하는 서열에 상보적인 적어도 하나의 요소를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 핵산은 효소 활성을 갖는다.

[0182] [0008] **작동 가능하게 연결된:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 기재된 성분이 의도된 방식으로 기능할 수 있는 관계로 놓여 있는 병렬상태를 지칭한다. 기능 요소에 "작동 가능하게 연결된" 제어 요소는 기능 요소의 발현 및/또는 활성이 제어 요소와 양립 가능한 조건 하에 달성되는 방식으로 결합된다. 일부 양태에서, "작동 가능하게 연결된" 제어 요소는 관심 코딩 요소와 인접(예를 들어, 공유 연결)하고; 일부 양태에서, 제어 요소는 관심 기능 요소에 대해 트랜스로 작용하거나 달리 그로부터 작용한다. 일부 양태에서, "작동 가능하게 연결된"은 조절 서열과 이중성 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭하며 이는 후자의 발현을 초래한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열은 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계에 위치할 때 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된다. 일부 양태에서, 예를 들어, 기능적 연결은 전사 제어를 포함할 수 있다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미치는 경우, 프로모터는 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된다. 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 서로 인접할 수 있고, 예를 들어, 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하는데 필요한 경우 동일한 리딩 프레임에 있다.

[0183] [0009] **약학적 조성물:** 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 활성제가 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된 조성물을 지칭한다. 일부 양태에서, 활성제는 관련 집단에 투여될 때 미리 결정된 치료 효과를 달성할 통계적으로 유의한 확률을 나타내는 치료 요법으로 투여하기에 적합한 단위 용량으로 존재한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은, 예를 들어, 투여에 적합화된 형태, 예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액과 같은 주사용 제형 또는 이도에 투여하기 위해 설계된 액체 드롭을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특별히 제형화될 수 있다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 특정 기관 또는 구획 내 주사를 통해, 예를 들어, 귀에 직접, 또는 전신, 예를 들어, 정맥내 주사를 통해 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 일부 양태에서, 제형은 음약(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 불루스, 분말, 과립, 페이스트, 캡슐, 분말 등이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 활성제는 분리되거나, 정제되거나, 순수한 화합물이거나 이를 포함할 수 있다.

[0184] [0010] **약학적으로 허용되는:** 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 제형화하는데 사용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 관련하여 사용될 수 있는 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는"은 담체, 희석제, 또는 부형제가 조성물의 다른 성분과 양립 가능하고 이의 수용자에게 해롭지 않다는 것을 의미한다.

[0185] [0011] **약학적으로 허용되는 담체:** 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 대상 화합물을 한 기관 또는 신체의 일부로부터 다른 기관 또는 신체의 일부로 운반하거나 수송하는데 관여하는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예를 들어, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 양립 가능하고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 약학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; 오일, 예를 들어, 팜콩 오일, 면실유, 잇꽃 오일, 참기름, 올리브 오일, 옥수수

오일 및 대두 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레에이트와 같은 에스테르; 한천; 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 완충제; 알긴산; 발열원이 없는 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 약학적 제형에 사용되는 다른 무독성 상용성 물질.

[0186] [0012] **폴리아데닐화:** 본원에서 사용되는 "폴리아데닐화"는 메신저 RNA 분자에 대한 폴리아데닐릴 모이어티 또는 이의 변형된 변이체의 공유 결합을 지칭한다. 진핵 유기체에서, 대부분의 메신저 RNA(mRNA) 분자는 3' 말단에서 폴리아데닐화된다. 일부 양태에서, 3' poly(A) 꼬리는 효소인 폴리아데닐레이트 폴리머라제의 작용을 통해 pre-mRNA에 첨가된 아데닌 뉴클레오타이드(예를 들어, 50, 60, 70, 100, 200, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 또는 5000개)의 긴 서열이다. 고등 진핵생물에서, poly(A) 꼬리는 특정 서열, 폴리아데닐화 신호 또는 "poly(A) 서열"을 함유하는 전사체에 첨가될 수 있다. poly(A) 꼬리 및 결합된 단백질은 엑소뉴클레아제에 의한 분해로부터 mRNA를 보호하는데 도움이 된다. 폴리아데닐화는 전사 종결, 핵으로부터 mRNA의 유출, 및 번역에 영향을 미칠 수 있다. 전형적으로, 폴리아데닐화는 DNA의 RNA로의 전사 직후 핵에서 발생하지만, 추가로 나중에 세포질에서도 발생할 수 있다. 전사가 종결된 후, mRNA 사슬은 RNA 폴리머라제와 관련된 엔도뉴클레아제 복합체의 작용을 통해 절단될 수 있다. 절단 부위는 절단 부위 근처에 염기 서열 AAUAAA의 존재를 특징으로 할 수 있다. mRNA가 절단된 후, 아데노신 잔기는 절단 부위에서 유리 3' 말단에 첨가될 수 있다. 본원에서 사용되는 "poly(A) 서열"은 mRNA의 엔도뉴클레아제 절단 및 절단된 mRNA의 3' 말단에 일련의 아데노신의 첨가를 유발하는 서열이다.

[0187] [0013] **폴리펩티드:** 본원에서 사용되는 용어 "폴리펩티드"는 전형적으로 펩티드 결합에 의해 연결된 잔기(예를 들어, 아미노산)의 임의의 중합체 사슬을 지칭한다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 자연에서 발생하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 자연에서 발생하지 않는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 사람의 손의 작용을 통해 설계 및/또는 생산된다는 점에서 조작된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 천연 아미노산, 비-천연 아미노산, 또는 둘 모두를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 하나 이상의 펜던트 기 또는 다른 변형, 예를 들어, 폴리펩티드의 N-말단, 폴리펩티드의 C-말단, 또는 이들의 임의의 조합에서 하나 이상의 아미노산 측쇄를 변형하거나 부착하는 것을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 이러한 펜던트 기 또는 변형은 아세틸화, 아미드화, 지질화, 메틸화, 페닐화 등 및 이들의 조합일 수 있다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 L-아미노산, D-아미노산, 또는 둘 모두를 함유할 수 있고, 당 분야에 공지된 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 유사체를 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 유용한 변형은, 예를 들어, 말단 아세틸화, 아미드화, 메틸화 등이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 단백질은 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 합성 아미노산, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "펩티드"는 일반적으로 약 100개 미만의 아미노산, 약 50개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산, 또는 10개 미만의 아미노산 길이를 갖는 폴리펩티드를 지칭하기 위해 사용된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)일 수 있다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 지지 세포 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)일 수 있다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 리포터 폴리펩티드일 수 있다.

[0188] [0014] **폴리뉴클레오타이드:** 본원에서 사용되는 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 핵산의 임의의 중합체 사슬을 지칭한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 RNA이거나 이를 포함하고; 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 DNA이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 천연 핵산 잔기이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 핵산 유사체이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드 유사체는 포스포디에스테르 백본을 이용하지 않는다는 점에서 핵산과 상이하다. 대안적으로 또는 추가로, 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 포스포디에스테르 결합보다 하나 이상의 포스포로티오에이트 및/또는 5'-N-포스포라미다이트 연결을 갖는다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 천연 뉴클레오타이드(예를 들어, 아데노신, 티미딘, 구아노신, 시티딘, 우리딘, 데옥시아데노신, 데옥시티미딘, 데옥시 구아노신, 및 데옥시시티딘)이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 뉴클레오타이드 유사체(예를 들어, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피콜로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸시티딘, C-5 프로피닐-시티딘, C-5 프로피닐-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-아이오도우리딘, C5-프로피닐-우리딘, C5-프로피닐-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-테아자아데노신, 7-테아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0(6)-메틸구아닌, 2-티오시티딘, 메틸화된 염기, 삽입된 염기, 및 이들의 조합)이거나, 이를 포함하거나, 이로 구성된다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 천연 핵산의 것과 비교하여 하나 이상의 변형된 당(예를 들어, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-데옥시리보스, 아라비노스, 및 핵소스)을 포함한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 RNA 또는 단백질과 같은 기능성 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 인트론을 포함한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 천연 공급원으로부터의 분

리, 상보적 주형에 기반한 중합에 의한 효소 합성(생체내 또는 시험관내), 재조합 세포 또는 시스템에서의 복제, 및 화학적 합성 중 하나 이상에 의해 제조된다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000개 이상의 잔기 길이를 갖는다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 부분적으로 또는 전체적으로 단일 가닥이고; 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 부분적으로 또는 전체적으로 이중 가닥이다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 폴리펩티드를 인코딩하거나 이를 인코딩하는 서열의 보체인 적어도 하나의 요소를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 효소 활성을 갖는다.

[0189] [0015] **프로모터**: 본원에서 사용되는 용어 "프로모터"는 코딩 서열의 전사 개시 부위의 전사 방향에 대해 상류에 위치한, 예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드)를 인코딩하는 하나 이상의 코딩 서열(예를 들어, 유전자 또는 트랜스진)의 전사를 제어하는 기능을 하는 핵산 서열을 지칭한다. 일부 양태에서, 프로모터는 DNA-의존성 RNA 폴리머라제에 대한 결합 부위, 전사 개시 부위 또는 다른 DNA 서열(예를 들어, 전사 인자 결합 부위, 억제인자 및/또는 활성인자 단백질 결합 부위, 또는 프로모터로부터 전사의 양을 조절하기 위해 직접 또는 간접적으로 작용하는 뉴클레오타이드의 다른 서열)의 존재에 의해 구조적으로 식별된다. 일부 양태에서, 프로모터는 자연 발생 프로모터 서열, 이의 기능성 단편, 또는 자연 발생 프로모터 서열 또는 이의 기능성 단편의 돌연변이체를 포함할 수 있다.

[0190] [0016] **단백질**: 본원에서 사용되는 용어 "단백질"은 폴리펩티드를 지칭한다(즉, 펩티드 결합에 의해 다른 하나에 연결된 적어도 2개의 아미노산의 스트링). 단백질은 아미노산 이외의 모이어티(예를 들어, 당단백질, 프로테오글리칸 등일 수 있음)를 포함할 수 있고/거나 달리 처리되거나 변형될 수 있다. 당업자는 "단백질"이 (신호 서열을 갖거나 갖지 않는) 세포에 의해 생산된 완전한 폴리펩티드 사슬일 수 있거나, 이의 특징적인 부분일 수 있음을 이해할 것이다. 당업자는 단백질이 때때로, 예를 들어, 하나 이상의 디설파이드 결합에 의해 연결되거나 다른 수단에 의해 결합된 하나 초과 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있음을 이해할 것이다.

[0191] [0017] **재조합**: 본원에서 사용되는 용어 "재조합"은 재조합 수단에 의해 설계, 조작, 제조, 발현, 생성, 제조, 및/또는 분리된 폴리펩티드, 예를 들어, 숙주 세포로 트랜스펙션된 재조합 발현 작제물을 사용하여 발현된 폴리펩티드; 재조합, 복합 인간 폴리펩티드 라이브러리로부터 분리된 폴리펩티드; 폴리펩티드 또는 이의 하나 이상의 성분(들), 부분(들), 요소(들), 또는 도메인(들)을 인코딩하고/거나 발현을 지시하는 유전자 또는 유전자들, 또는 유전자 성분을 발현하도록 유전자 이식되거나 달리 조작된 동물(예를 들어, 마우스, 토끼, 양, 어류 등)로부터 분리된 폴리펩티드; 및/또는 선택된 핵산 서열 요소를 서로 스플라이싱 또는 라이게이션시키고/거나, 선택된 서열 요소를 화학적으로 합성하고/거나, 달리 폴리펩티드 또는 이의 하나 이상의 성분(들), 부분(들), 요소(들), 또는 도메인(들)을 인코딩하고/거나 발현을 지시하는 핵산을 생성하는 것을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리된 폴리펩티드를 지칭하고자 한다. 일부 양태에서, 이러한 선택된 서열 요소 중 하나 이상은 자연에서 발견된다. 일부 양태에서, 이러한 선택된 서열 요소 중 하나 이상은 인 실리코(in silico)로 설계된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 이러한 선택된 서열 요소는, 예를 들어, 관심 공급원 유기체(예를 들어, 인간, 마우스 등)의 배선에서와 같은 예를 들어 천연 또는 합성 공급원으로부터 공지된 서열 요소의 돌연변이유발(예를 들어, 생체내 또는 시험관내)로부터 발생한다.

[0192] [0018] **참조**: 본원에서 사용되는 용어 "참조"는 비교가 수행되는 기준 또는 대조군을 설명한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 관심 제제, 동물, 개체, 집단, 샘플, 서열 또는 값은 참조 또는 대조군 제제, 동물, 개체, 집단, 샘플, 서열 또는 값과 비교된다. 일부 양태에서, 참조 또는 대조군은 관심 시험 또는 결정과 실질적으로 동시에 시험 및/또는 결정된다. 일부 양태에서, 참조 또는 대조군은 선택적으로 유형 매체에서 구현된 과거 참조 또는 대조군이다. 전형적으로, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 참조 또는 대조군은 평가 중인 것들과 비교 가능한 조건 또는 상황 하에 결정되거나 특성화된다. 당업자는 특정 가능한 참조 또는 대조군에 대한 신뢰 및/또는 비교를 정당화하기에 충분한 유사성이 존재하는 경우를 이해할 것이다. 일부 양태에서, 참조는 음성 대조군 참조이고; 일부 양태에서, 참조는 양성 대조군 참조이다. 일부 양태에서, 참조는 본 개시에 기재된 화합물, 단백질, 폴리펩티드, 또는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.

[0193] [0019] **조절 요소**: 본원에서 사용되는 용어 "조절 요소" 또는 "조절 서열"은 어떤 식으로든 하나 이상의 특정 유전자의 발현을 조절하는 DNA의 비-코딩 영역을 지칭한다. 일부 양태에서, 이러한 유전자는 주어진 조절 요소에 인접하거나 "이웃"해 있다. 일부 양태에서, 이러한 유전자는 주어진 조절 요소로부터 상당히 멀리 위치한다. 일부 양태에서, 조절 요소는 하나 이상의 유전자의 전사를 손상시키거나 향상시킨다. 일부 양태에서, 조절 요소

는 조절되는 유전자에 대해 시스로 위치할 수 있다. 일부 양태에서, 조절 요소는 조절되는 유전자에 대해 트랜스로 위치할 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 조절 서열은 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 유전자 생성물의 발현을 조절하는 핵산 서열을 지칭한다. 이러한 일부 양태에서, 이러한 서열은 인핸서 서열 및 유전자 생성물의 발현을 조절하는 다른 조절 요소일 수 있다.

[0194] [0020] **샘플**: 본원에서 사용되는 용어 "샘플"은 전형적으로 관심 공급원으로부터 수득되거나 유래된 물질의 분취량을 지칭한다. 일부 양태에서, 관심 공급원은 생물학적 또는 환경적 공급원이다. 일부 양태에서, 관심 공급원은 미생물(예를 들어, 바이러스), 식물, 또는 동물(예를 들어, 인간)과 같은 세포 또는 유기체이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 관심 공급원은 생물학적 조직 또는 유체이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 생물학적 조직 또는 유체는 양수, 수양액, 복수, 담즙, 골수, 혈액, 모유, 뇌척수액, 귀지, 유미, 차임(chime), 사정액, 내림프, 삼출물, 대변, 위산, 위액, 림프액, 점액, 심낭액, 외림프, 복막액, 흉수, 고름, 류마티스, 타액, 피지, 정액, 혈청, 스메그마(smegma), 가래, 활액, 땀, 눈물, 소변, 질 분비물, 유리체액, 구토, 및/또는 이들의 조합 또는 성분(들)이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 생물학적 유체는 세포내 유체, 세포외 유체, 혈관내 유체(혈장), 간질액, 림프액, 및/또는 세포분비액이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 생물학적 유체는 식물 삼출물이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 생물학적 조직 또는 샘플은, 예를 들어, 흡인, 생검(예를 들어, 미세 바늘 또는 조직 생검), 면봉(예를 들어, 구강, 비강, 피부, 또는 질 면봉), 긁기, 수술, 세면 또는 세척(예를 들어, 기관지폐포, 도관, 비강, 안구, 구강, 자궁, 질, 또는 다른 세면 또는 세척)에 의해 얻을 수 있다. 일부 양태에서, 생물학적 샘플은 개체로부터 수득된 세포이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 샘플은 임의의 적절한 수단에 의해 관심 공급원으로부터 직접 수득된 "일차 샘플"이다. 일부 양태에서, 문맥으로부터 명백한 바와 같이, 용어 "샘플"은 일차 샘플을 처리함으로써(예를 들어, 일차 샘플의 하나 이상의 성분을 제거하고/하거나 하나 이상의 제제를 이에 첨가함으로써) 수득되는 제조물을 지칭한다. 예를 들어, 여과는 반투과성 막을 사용한다. 이러한 "처리된 샘플"은, 예를 들어, 샘플로부터 추출되거나 일차 샘플을 핵산의 증폭 또는 역전사, 특정 성분의 분리 및/또는 정제 등과 같은 하나 이상의 기술에 적용함으로써 수득된 핵산 또는 단백질을 포함할 수 있다.

[0195] [0021] **선택적 발현**: 본원에서 사용되는 용어 "선택적 발현" 또는 "선택적으로 발현하는"은 특정 구체적인 세포 유형(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 내이 지지 세포)에서 우세한 관심 유전자 또는 폴리펩티드의 발현을 지칭한다.

[0196] [0022] **대상체**: 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 유기체, 전형적으로 포유동물(예를 들어, 인간, 일부 양태에서 출생 전 인간 형태를 포함함)을 지칭한다. 일부 양태에서, 대상체는 관련 질환, 장애 또는 질환으로 고통받고 있다. 일부 양태에서, 대상체는 질병, 장애 또는 질환에 걸리기 쉽다. 일부 양태에서, 대상체는 질병, 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상 또는 특징을 나타낸다. 일부 양태에서, 대상체는 질병, 장애 또는 질환의 임의의 증상 또는 특징을 나타내지 않는다. 일부 양태에서, 대상체는 질병, 장애 또는 질환에 대한 감수성 또는 위험의 특징적인 하나 이상의 특징을 갖는 사람이다. 일부 양태에서, 대상체는 환자이다. 일부 양태에서, 대상체는 진단 및/또는 요법이 투여되고/되거나 투여된 개체이다.

[0197] [0023] **실질적으로**: 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로"는 관심 특징 또는 속성의 전체 또는 거의 전체 범위 또는 정도를 나타내는 정성적 조건을 지칭한다. 당업자는 생물학적 및 화학적 현상이 완료된다 하더라도, 완료되고/거나 완료까지 진행되거나 절대적인 결과를 달성하거나 회피하는 경우가 드물다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학적 현상에 내재된 잠재적인 완전성 부족을 포착하기 위해 본원에서 사용된다.

[0198] [0024] **지지 세포**: 본원에서 사용되는 용어 "지지 세포(support cell)", "지지 세포(supporting cell)", "내이 지지 세포(inner ear support cell)" 또는 "내이 지지 세포(inner ear supporting cell)"는 내이의 구조를 유지하고 내이의 감각 상피의 환경을 유지하는 내이의 세포를 지칭한다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0199] [0025] **지지 세포 폴리펩티드**: 본원에서 사용되는 용어 "지지 세포 폴리펩티드" 또는 "지지 세포 폴리펩티드"는 내이의 지지 세포에서 내생적으로 발현되는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0200] [0026] **리porter 폴리펩티드**: 본원에서 사용되는 용어 "리porter 폴리펩티드"는 검출 가능하거나 선택 가능한 표

현형을 유기체 또는 세포에 부여하는 폴리펩티드를 지칭한다. 검출 가능한 표현형은, 예를 들어, 비색, 형광 또는 발광일 수 있다. 리포터 폴리펩티드는 발광 반응을 매개하는 효소(luxA, luxB, luxAB, luc, ruc, nluc), 비색 반응을 매개하는 효소(lacZ, HRP), 형광 단백질(GFP, eGFP, YFP, RFP, CFP, BFP, mCherry, 근적외선 형광 단백질), 친화성 펩티드(His-tag, 3X-FLAG), 및 선택 가능한 마커(ampC, tet(M), CAT, erm)를 포함할 수 있다. 리포터 폴리펩티드는 핵산 분자 또는 외인성 서열(플라스미드)의 세포로의 성공적인 흡수에 대한 마커로서 사용될 수 있다. 리포터 폴리펩티드는 또한 본원에 기재된 바와 같이 표적 유전자, 표적 핵산 분자, 표적 폴리펩티드, 표적 세포내 분자, 또는 세포의 존재를 나타내기 위해 사용될 수 있다.

[0201] [0027] **치료적 폴리펩티드**: 본원에서 사용되는 용어 "치료적 폴리펩티드"는 질병(예를 들어, 청력 손실)의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있는 생물학적 활성을 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. 치료적 폴리펩티드의 예는 대사, 면역 조절, 호르몬 조절, 효소 또는 막 관련 구조 기능에서 유전성 또는 비유전성 유전적 결함을 예방, 억제, 안정화 또는 역전시킬 수 있는 것들을 포함한다. 예를 들어, 치료적 단백질은 부재하거나 결함이 있는 세포 단백질 또는 효소를 대체하거나, 결함이 있거나 발현율이 낮은 세포 단백질 또는 효소의 생산을 보충할 수 있다.

[0202] [0028] **치료**: 본원에서 사용되는 용어 "치료"(또는 "치료하다" 또는 "치료하는")는 특정 질병, 장애, 및/또는 질환의 하나 이상의 증상, 특징, 및/또는 원인을 부분적으로 또는 완전히 완화, 개선, 제거, 역전, 경감, 억제, 발병 지연, 중증도 감소, 및/또는 발병률을 감소시키는 요법의 임의의 투여를 나타낸다. 일부 양태에서, 이러한 치료는 관련 질병, 장애 및/또는 질환의 징후를 나타내지 않은 대상체 및/또는 질병, 장애, 및/또는 질환의 단지 초기 징후만 나타난 대상체의 치료일 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 이러한 치료는 관련 질병, 장애 및/또는 질환의 하나 이상의 확립된 징후를 나타낸 대상체의 치료일 수 있다. 일부 양태에서, 치료는 관련 질병, 장애, 및/또는 질환으로 고통받는 것으로 진단된 대상체의 치료일 수 있다. 일부 양태에서, 치료는 주어진 질병, 장애, 및/또는 질환의 증가된 발생 위험과 통계적으로 상관관계가 있는 하나 이상의 감수성 인자를 갖는 것으로 공지된 대상체의 치료일 수 있다.

[0203] [0029] **변이체**: 본원에서 사용되는 용어 "변이체"는 어떤 식으로든 다른 버전과 상이한 것, 예를 들어, 유전자 서열의 버전을 지칭한다. 어떤 것이 변이체인지 결정하기 위해, 일반적으로 참조 버전이 선택되고 변이체는 그 참조 버전에 비해 상이하다. 일부 양태에서, 변이체는 야생형 서열과 동일하거나 상이한(예를 들어, 증가되거나 감소된) 수준의 활성 또는 기능성을 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 변이체는 miRNA와 같은 억제성 핵산에 의한 것과 같은 분해에 견디도록 코돈-최적화는 경우 야생형 서열과 비교하여 개선된 기능성을 가질 수 있다. 이러한 변이체는 본원에서 기능 획득 변이체로 지칭된다. 일부 양태에서, 변이체는 활성 또는 기능성의 감소 또는 제거, 또는 음성 결과(예를 들어, 세포 사멸을 초래하는 만성 탈분극을 발생시키는 증가된 전기적 활성)를 초래하는 활성의 변화를 갖는다. 이러한 변이체는 본원에서 기능 상실 변이체로 지칭된다. 일부 양태에서, 기능 획득 변이체는 이의 상응하는 야생형(예를 들어, 비-코돈 최적화된) 버전보다 개선된 특성(예를 들어, 분해에 대한 더 적은 감수성, 예를 들어, miRNA 매개된 분해에 대한 더 적은 감수성)을 가질 수 있는 전사체 또는 폴리펩티드를 인코딩하는 코돈-최적화된 서열이다. 일부 양태에서, 기능 상실 변이체는 야생형 전사체 및/또는 폴리펩티드에 비해 어떤 식으로든 결함이 있는(예를 들어, 기능 감소, 비-기능성) 전사체 또는 폴리펩티드를 초래하는 하나 이상의 변화를 갖는다.

[0204] 상세한 설명

[0205] [0030] 특정 양태에서, 본 개시는 선택적 트랜스진 발현, 예를 들어, 내이 지지 세포에서의 우선적 발현을 위한 프로모터에 관한 것이다.

[0206] [0031] 일부 양태에서, 본 개시는 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물 및 선택적 트랜스진 발현, 예를 들어, 내이 지지 세포에서의 우선적 발현 및/또는 유모 세포와 같은 다른 내이 세포에서의 발현 감소를 위해 설계된 상기 작제물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0207] [0032] 일부 양태에서, 본 개시는 또한 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물 및 선택적 트랜스진 발현, 예를 들어, 내이 지지 세포에서의 우선적 발현 및/또는 유모 세포와 같은 다른 내이 세포에서의 발현 감소를 위해 설계된 상기 작제물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0208] [0033] 일부 양태에서, 본 개시는 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물 및 내이 지지 세포에서의 트랜스진 발현, 예를 들어, 내이 지지 세포에서의 우

선적 발현 및/또는 또는 유모 세포와 같은 다른 내이 세포에서의 발현 감소를 위해 설계된 상기 작제물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 우선적 발현 및/또는 발현 감소는 상응하는 내인성 발현에 상대적이다.

[0209] [0034] 일부 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 프로모터 또는 작제물을 포함하는 AAV 입자에 관한 것이다.

[0210] [0035] 일부 양태에서, 본 개시는 청력 손실을 치료하기 위해 본원에 개시된 프로모터, 작제물, 및 AAV 입자를 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0211] 청력 손실

[0212] [0036] 일반적으로, 귀는 외이, 중이, 내이, 청력(청) 신경, 및 청각 시스템(귀에서 뇌로 소리가 이동함에 따라 소리를 처리함)을 포함하는 것으로 기술될 수 있다. 귀는 소리를 감지하는 것 외에 균형을 유지하는 데도 도움이 된다. 따라서, 일부 양태에서, 내이의 장애는 청력 손실, 이명, 현기증, 불균형, 또는 이들의 조합을 유발할 수 있다.

[0213] [0037] 청력 손실은 유전적 요인, 환경적 요인, 또는 유전적 및 환경적 요인의 조합의 결과일 수 있다. 이명-청각 시스템의 환상 소음(울림, 웅성거림, 짹짹거림, 윙윙거림, 또는 웅웅거림)--이 있는 모든 사람들의 약 절반은 또한 청각과민(hyperacusis)(hyperacousis라고도 함)이라고 알려진 특정 소리 주파수 및 음량 범위에 대한 과민성/감소된 내성을 갖는다. 다양한 비증후군성 및 증후군성-관련 청력 손실은 당업자에게 공지되어 있을 것이다(예를 들어, DFNB1 및 DFNA3; 및 각각 바트-펄프리(Bart-Pumphrey) 증후군, 난청을 동반한 호저피상-유사 어린이선(HID), 난청을 동반한 손발바닥 각피증, 각막염-어린이선 난청(KID) 증후군 및 보빈켈(Vohwinkel) 증후군). 청력 손상 또는 손실의 환경적 원인은, 예를 들어, 특정 약물, 출생 전 또는 후에 특정 감염, 및/또는 장기간 동안 큰 소음에 노출을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 청력 손실은 귀의 특정 부분에 영향을 미치는 소음, 이독성제, 노인성 난청, 질병, 감염 또는 암으로부터 발생할 수 있다. 일부 양태에서, 허혈성 손상은 병태생리학적 메커니즘을 통해 청력 손실을 유발할 수 있다. 일부 양태에서, 와우 해부학 또는 생리학에서 중요한 역할을 하는 유전자에 대한 선천적 돌연변이, 또는 지지 및/또는 유모 세포에서의 유전적 또는 해부학적 변화와 같은 내재적 이상은 청력 손실의 원인이 되거나 이에 기여할 수 있다.

[0214] [0038] 청력 손실 및/또는 난청은 가장 흔한 인간 감각 결핍 중 하나이며, 많은 이유로 발생할 수 있다. 일부 양태에서, 대상체는 청력 손실을 갖거나 청력 없이 태어날 수 있는 반면, 다른 대상체는 시간이 지남에 따라 서서히 청력을 잃을 수 있다. 대략 3,600만 명의 미국 성인이 어느 정도의 청력 손실을 보고하였고, 60세 초과 3명 중 1명 및 85세 초과 3명 중 2명은 청력 손실을 경험한다. 대략 1,000명의 아동 중 약 1.5명이 최종 청력 손실을 갖고 태어나며, 또 다른 아동 1,000명당 2 내지 3명은 부분 청력 손실을 갖고 태어난다(Smith et al., 2005, Lancet 365:879-890, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 이러한 사례 중 절반 이상이 유전적 기반에 기인한다(Di Domenico, et al., 2011, J. Cell. Physiol. 226:2494-2499, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다).

[0215] [0039] 청력 손실에 대한 치료는 현재 경증 내지 중증 손실에 대해서는 청력 증폭 및 중증 내지 최종 청력 손실에 대해서는 인공와우 이식으로 구성된다(Kral and O'Donoghue, 2010, N. Engl. J. Med. 363:1438-1450, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 이 분야의 최근 연구는 노인성 난청, 소음 손상, 감염, 및 이독성을 포함하는 가장 흔한 형태의 청력 손실에 적용 가능한 와우 유모 세포 재생에 초점을 맞추었다. 청력 문제의 원인을 복구 및/또는 완화할 수 있는 유전자 요법과 같은 효과적인 치료가 여전히 필요하다(예를 들어, WO 2018/039375, WO 2019/165292, 및 PCT 출원 US2019/060328 참조, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다).

[0216] [0040] 일부 양태에서, 비증후군성 청력 손실 및/또는 난청은 다른 징후 및 증상과 관련이 없다. 일부 양태에서, 증후군성 청력 손실 및/또는 난청은 신체의 다른 부분의 이상과 함께 발생한다. 유전적 청력 손실 및/또는 난청 사례의 대략 70% 내지 80%는 비증후군성이고; 나머지 경우는 종종 특정 유전적 증후군에 의해 발생한다. 비증후군성 난청 및/또는 청력 손실은 상이한 유전성 패턴을 가질 수 있고, 모든 연령에서 발생할 수 있다. 비증후군성 난청 및/또는 청력 손실의 유형은 일반적으로 이들의 유전성 패턴에 따라 명명된다. 예를 들어, 상염색체 우성 형태는 DFNA로 지정되고, 상염색체 열성 형태는 DFNB이며, X-연관 형태는 DFN이다. 각 유형은 또한 처음 기술된 순서대로 번호가 매겨진다. 예를 들어, DFNA1은 처음으로 기술된 상염색체 우성 유형의 비증후군성 난청이었다. 유전적 원인의 청력 손실 및/또는 난청 사례의 75% 내지 80%는 상염색체 열성 패턴으로 유전되는데, 이는 각 세포에서 유전자의 두 카피 모두가 돌연변이를 가짐을 의미한다. 일반적으로, 상염색체 열성 청력 손실 및/또는 난청을 갖는 개인의 각 부모는 돌연변이된 유전자의 하나의 카피의 보인자이지만, 이러한 형태의 청력 손실에 의해 영향을 받지 않는다. 비증후군성 청력 손실 및/또는 난청 사례의 또 다른 20% 내지

25%는 상염색체 우성이며, 이는 각 세포에서 변경된 유전자의 하나의 카피가 난청 및/또는 청력 손실을 초래하기에 충분하다는 것을 의미한다. 상염색체 우성 난청 및/또는 청력 손실을 갖는 사람들은 난청 및/또는 청력 손실이 있는 부모로부터 유전자의 변경된 카피를 물려받는 경우가 가장 흔하다. 난청 및/또는 청력 손실 사례의 1 내지 2%는 X-연관 유전 패턴을 나타내며, 이는 질환을 유발하는 돌연변이된 유전자가 X 염색체(2개의 성 염색체 중 하나)에 위치하는 것을 의미한다. X-연관 비증후군성 청력 손실 및/또는 난청을 갖는 남성은 동일한 유전자 돌연변이의 카피를 물려받은 여성보다 생애 초기에 더 중증의 청력 손실을 발생시키는 경향이 있다. X-연관 유전의 특징은 아버지가 X-연관 형질을 아들에게 전달할 수 없다는 것이다. 미토콘드리아 DNA의 변화로 인한 미토콘드리아 비증후군성 난청은 미국에서 사례의 1% 미만으로 발생한다. 변경된 미토콘드리아 DNA는 어머니로부터 모든 아들과 딸에게 전달된다. 이러한 유형의 난청은 아버지로부터 유전되지 않는다. 증후군성 및 비증후군성 난청 및/또는 청력 손실의 원인은 복잡하다. 연구자들은 변경될 경우 증후군성 및/또는 비증후군성 난청 및/또는 청력 손실과 관련되는 30개 초과 유전자를 확인하였다; 그러나, 이들 유전자 중 일부는 완전히 특성화되지 않았다. 동일한 유전자의 상이한 돌연변이는 상이한 유형의 난청 및/또는 청력 손실과 관련될 수 있고, 일부 유전자는 증후군성 및 비증후군성 난청 및/또는 청력 손실 둘 모두와 관련이 있다.

[0217] [0041] 일부 양태에서, 난청 및/또는 청력 손실은 전음성(이도 또는 중이에서 발생), 감각신경성(내이 또는 청각 신경에서 발생), 또는 혼합형일 수 있다. 일부 양태에서, 비증후군성 난청 및/또는 청력 손실은 내이의 구조에 대한 손상으로 인한 영구적인 청력 손실(감각신경성 난청)과 관련이 있다. 일부 양태에서, 감각신경성 청력 손실은 불량한 유모 세포 기능으로 인한 것일 수 있다. 일부 양태에서, 감각신경성 청력 손상은 제8 뇌신경(전정와우신경) 또는 뇌의 청각 부분과 관련된다. 이러한 일부 양태에서, 뇌의 청각 중추만이 영향을 받는다. 이러한 상황에서, 소리는 정상 역치에서 들릴 수 있지만 인지되는 소리의 질이 너무 낮아 말을 이해할 수 없는 피질 난청이 발생할 수 있다. 중이의 변화로 인한 청력 손실을 전음성 청력 손실이라고 한다. 일부 형태의 비증후군성 난청 및/또는 청력 손실은 내이 및 중이 둘 모두의 변화를 수반하며, 이를 혼합형 청력 손실이라고 한다. 아이가 말하기를 배우기 전에 존재하는 청력 손실 및/또는 난청은 언어 습득전 또는 선천으로 분류될 수 있다. 언어 발달 후에 발생하는 청력 손실 및/또는 난청은 언어 습득후로 분류될 수 있다. 증후군성 또는 비증후군성 청력 손실과 관련된 대부분의 상염색체 열성 유전자좌는 언어 습득전 중증-내지-최중증 청력 손실을 야기한다.

[0218] [0042] 당업자에게 공지된 바와 같이, 유모 세포는 척추동물 귀의 청각 및 전정 시스템 둘 모두에 대한 감각 수용체이다. 유모 세포는 환경에서의 움직임 감지하고, 포유동물에서, 유모 세포는 귀의 와우 내, 코르티 기관에 위치한다. 포유동물의 귀는 내부 유모 세포와 외부 유모 세포의 두 가지 유형의 유모 세포를 갖는 것으로 알려져 있다. 외부 유모 세포는 유모 세포 다발의 기계적 움직임 또는 유모 세포체의 전기-구동 움직임을 통해 낮은 수준의 소리 주파수를 증폭시킬 수 있다. 내부 유모 세포는 와우액의 진동을 청각 신경이 뇌로 전달하는 전기 신호로 변환한다. 일부 양태에서, 유모 세포는 태어날 때 비정상적이거나 개인이 살아가는 동안 손상될 수 있다. 일부 양태에서, 외부 유모 세포는 재생될 수 있다. 일부 양태에서, 내부 유모 세포는 질병 또는 손상 후에 재생될 수 없다. 일부 양태에서, 감각신경성 청력 손실은 유모 세포의 이상으로 인한 것이다.

[0219] [0043] 당업자에게 공지된 바와 같이, 유모 세포는 분리되어 발생하지 않으며, 이들의 기능은 집합적으로 지지 세포로 지칭될 수 있는 매우 다양한 세포에 의해 지지된다. 지지 세포는 다양한 기능을 수행할 수 있으며, 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는 다수의 세포 유형을 포함한다.

[0220] [0044] 일부 양태에서, 감각신경성 청력 손실은 지지 세포의 이상으로 인한 것이다. 일부 양태에서, 지지 세포는 태어날 때 비정상적이거나 개인이 살아가는 동안 손상될 수 있다. 일부 양태에서, 지지 세포는 재생될 수 있다. 일부 양태에서, 특정 지지 세포는 재생이 불가능할 수 있다.

[0221] 폴리펩티드

[0222] [0045] 본 개시의 특정 양태는 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 폴리뉴클레오티드는 세포(예를 들어, 내이 세포)에서 발현될 수 있는 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 전장 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편을 인코딩할 수 있다.

[0223] [0046] 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩되는 예시적인 폴리펩티드는 막형단 단백질, 효소, 성장 인자, 사이토

카인, 수용체, 수용체 리간드, 호르몬, 막 단백질, 막-관련 단백질, 항원, 및 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0224] [0047] 폴리펩티드를 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오티드는 ATPase 혈장 막 Ca^{2+} 수송 2(ATP2B2), 콜린성 수용체 니코틴 알파 9 서브유닛(CHRNA9), 카드헤린 23(CDH23), 코일형-코일 글루타메이트 풍부 단백질 2(CCER2), 클라린 1(CLRN1), 클라린 2(CLRN2), 코클린(COCH 또는 DFNA9), 디스트로텔린(DYTN), 표피 성장 인자 수용체 경로 기질 8(EPS8), EPS8 유사 2(EPS8L2), 에스핀(ESPN), 에스핀 유사(ESPNL), 갭 접합 단백질 베타 2(GJB2), 갭 접합 단백질 베타 6(GJB6), 갭 접합 단백질 베타 3(GJB3), 가스터민 E 단백질(GSDME 또는 DFNA5), 인슐린종-관련 1(INSM1), 이카로스 패밀리 징크 핑거 2(IKZF2), LIM 호메오박스 단백질 3(LHX3), 미오신 7A(MYO7A), 미오신 11(MYO3A), 노린 시스틴 매듭 성장 인자(NDP), 프로토크아데린 15(PCDH15), 단백질 티로신 포스파타제, 수용체 타입 Q(PRQ), 스테레오실린(STRC), 단백질 네트워크 성분 하모닌(USH1C), 유세린(Usherin)(USH2A), 및 핵 외피 패밀리 구성원 4를 함유하는 스펙트린 반복부(SYNE4)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0225] [0048] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 GJB2 유전자를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 Connexin 26 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 핵산은 Connexin 26 폴리펩티드에 대한 코딩 서열을 포함한다.

[0226] [0049] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 갭 접합 베타-2(GJB2) 유전자를 포함한다. GJB2 유전자는 포유동물 강에 걸쳐 고도로 보존되어 있으며 connexin 26(Cx26)(갭 접합 베타-2(GJB2) 단백질로도 지칭됨)을 인코딩한다. Connexin 26은 Connexin 패밀리로도 알려진 갭 접합 단백질 패밀리의 구성원이다. 갭 접합 단백질은 세포내 소통에 관여하는 특수 단백질이다. 인간 GJB2 유전자의 돌연변이는 청력 손실 및 난청과 관련이 있었다(Amorini et al., Ann. Hum. Genet. 79(5):341-349, 2015; Qing et al., Genet. Test Mol. Biomarkers 19(1):52-58, 2015).

[0227] [0050] 인간 GJB2 유전자는 염색체 13q12에 위치한다. 이는 대안적인 전사 시작 부위로부터 시작하는 2개의 전사 아이소형을 함유하며, 둘 모두는 총 약 5 킬로베이스(kb)(각각 약 5,469 또는 4,675개의 뉴클레오티드)를 포함하는 2개의 엑손 및 단일 인트론을 함유한다(NCBI Gene ID 2706, NCBI Reference Sequence: NG_008358.1). 둘 모두의 인간 GJB2 mRNA 아이소형은 엑손 2에서 전장 connexin 26을 완전히 인코딩하는 제2 엑손을 포함한다. 이 코딩 서열은 대략 681개 뉴클레오티드이고, 226개 아미노산 길이인 connexin 26을 인코딩한다.

[0228] [0051] connexin 26의 단량체는 원형질막의 세포질 측에 N- 및 C-말단과 함께, 2개의 세포의 루프 및 하나의 더 짧은 세포내 루프에 의해 연결된 4개의 막횡단 나선을 포함한다. 세포 사이의 갭 접합은 동중체 및/또는 이종체 방식으로 형성될 수 있다. Connexin 26은 기능성 동중체 채널 뿐만 아니라 적어도 connexin 30, connexin 32, connexin 46, 및 connexin 50을 갖는 기능성 이종체 채널을 형성하는 것으로 나타났다. 일부 양태에서, GJB2 유전자 관련 감각신경성 청력 손실(예를 들어, 비증후군성 또는 증후군성)은 GJB2 및 대안적인 connexin 단백질 인코딩 유전자에서 화합물 이형접합성 돌연변이로 인한 것일 수 있다. connexin 26으로 생성된 갭 접합은 세포를 통해 칼륨 이온 및 특정 다른 소분자를 수송한다. Connexin 26은 세포내 칼륨 이온의 올바른 수준을 유지하는데 도움이 되며, 와우에서 특정 세포의 성숙에 필요하다.

[0229] [0052] 인간 GJB2 유전자는 다수의 조직에서 발현되지만, 표피 및 내이에서 중요한 세포 항상성 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다. 내이 내에서, connexin 26은 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 뿌리 세포, 섬유세포, 섬유모세포, 혈관조각 기저 및 중간 세포, 및 측벽의 다른 세포를 포함하는 코르티 기관 내의 모든 지지 세포 유형에 의해 합성된다. 또한, connexin 26은 측벽의 중간엽 세포 및 나선 신경절의 타입 1 뉴런에 존재하는 것으로 알려져 있다.

[0230] [0053] 인간 GJB2 유전자는 가장 풍부한 아이소형에서 표준 제1 엑손의 바로 상류에 정의된 128bp 길이의 기초/최소 프로모터를 갖는다. 이 서열은 Sp1 및 Sp3 TF에 의해 결합되는 것으로 알려진 TATA 박스 및 2개의 GC 박스를 포함한다.

[0231] [0054] 일정 수준의 병원성을 나타내는 200개 이상의 정의된 GJB2 돌연변이가 있으며, GJB2 유전자의 다양한 돌연변이는 청력 손실(예를 들어, 비증후군성 감각신경성 청력 손실 또는 증후군성 감각신경성 청력 손실)과 관

련이 있었다. 예를 들어, c.35delG 대립유전자는 동부 시칠리아로부터의 환자의 65.5%에서 발견되었다(Amorini et al., Ann. Hum. Genet. 79(5):341-349, 2015). 비증후군성 감각신경성 청력 손실 또는 증후군성 감각신경성 청력 손실을 갖는 대상체에서 검출된 GJB2 유전자의 추가의 예시적인 돌연변이, 및 GJB2를 인코딩하는 핵산을 시퀀싱하는 방법은, 예를 들어, 문헌[Snoeckx et al., Am. J. Hum. Genet 77: 945-957, 2005; Welch et al., Am. J. Med. Genet A 143: 1567-1573, 2007; Zelante et al., Hum. Mol. Genet. 6:1605-1609, 1997; and Tsukada et al., Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 2015, Vol. 124(5S) 61S-76S, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다]에 기재되어 있다. 유전자에서 돌연변이를 검출하는 방법은 당 분야에 잘 알려져 있다. 이러한 기술의 비제한적인 예는 실시간 폴리머라제 연쇄 반응(RT-PCR), PCR, Sanger 시퀀싱, 차세대 시퀀싱, 서던 블롯팅, 및 노던 블롯팅을 포함한다. 비증후군성 또는 증후군성 발현을 동반한 감각신경성 청력 손실과 관련된 다수의 질병 상태는 인간 GJB2 유전자의 특정 돌연변이와 관련이 있었다(Nickel & Forge, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Oct;16(5):452-7 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 증후군성 또는 비증후군성 청력 손실을 초래하는 인간 GJB2 유전자 돌연변이는 GJB2 또는 GJB2 유전자 조절 영역의 전체를 제거하는 대규모 결실에서부터 넌센스, 미스센스, 인델(위상 이동을 초래함), 및 스플라이스-부위 점 돌연변이를 포함하는 수백 개의 소규모 변경에 이르기까지 다양하다.

[0232] [0055] 일부 양태에서, Gly59Ser 및 Asn52Lys와 같은 GJB2 유전자 돌연변이는 바트-페프리 증후군과 관련이 있다. 증후군은 두꺼워진 피부, 사마귀-유사 성장, 및 일반적으로 선천적 중등도 내지 최중증 감각신경성 청력 손실의 발현으로 정의된다. 다른 양태에서, Asp50Asn과 같은 GJB2 유전자 돌연변이는 난청을 동반한 호저피상-유사 어린선 및 각막염어린선-난청 증후군과 관련이 있다. 이러한 증후군은 건성 비늘 피부, 일반적으로 선천적 최중증 감각신경성 청력 손실, 및 각막염-어린선난청 증후군에서, 각막의 추가 염증과 관련이 있다.

[0233] [0056] 일부 양태에서, GJB2 유전자 미스센스 돌연변이는 난청을 동반한 손발바닥 각피증과 관련이 있다. 손바닥 및 발바닥의 두꺼운 피부, 및 유아기에 시작되고 시간이 지남에 따라 악화되는 경증 내지 최중증 감각신경성 청력 손실과 관련된 증후군의 영향을 받은 개인은 고음의 소리를 듣는데 특히 어려움을 겪을 수 있다. 다른 양태에서, GJB2 유전자 미스센스 돌연변이는 보빈켈 증후군과 관련이 있다. 증후군은 피부 이상(예를 들어, 손가락과 발가락 주위의 두꺼운 섬유 조직 띠가 손가락으로의 순환을 차단하여 자연 절단이 발생할 수 있음) 및 감각신경성 청력 손실과 관련이 있다.

[0234] [0057] 일부 양태에서, GJB2 유전자 돌연변이는 우성(예를 들어, DFNA3) 또는 열성 방식(DFNB1)으로 유전될 수 있는 비증후군성 청력 손실과 관련이 있다. 일부 양태에서, 기능 손실 GJB2 유전자 돌연변이는 상염색체 열성 방식으로 유전되고 일반적으로 언어 습득전이고 시간이 지남에 따라 더 심각해지지 않는 경증 내지 최중증 청력 손실로 나타나는 비증후군성 DFNB1과 관련이 있다. DFNB1은 미국 및 EU5에서 100,000명의 생존 출생당 대략 14명에 존재하는 것으로 추정된다. 조기이지만 항상 선천적인 발병은 아닌 DFNB1 청력 손상 뒤에는 청력 손실의 빠른 진행이 올 수 있다고 가정되었다. 일반적으로, DFNB1 특허 치료 옵션은 교육, 보청기, 및 인공와우 이식을 포함한다. 환자는 일반적으로 추가 증상이 없으며 정상적인 수명을 갖는다. DFNB1은 많은 제1세계 국가(예를 들어, 미국, 프랑스, 영국, 및 호주)에서 선천적 중증-내지-최중증 상염색체 열성 비증후군성 청력 손실의 약 50%를 차지하는 것으로 추정된다.

[0235] [0058] 일부 양태에서, GJB2 유전자 돌연변이로 인한 감각신경성 청력 손실은 비증후군성 DFNA3으로서 상염색체 우성 방식으로 유전된다. 이러한 돌연변이는 일반적으로 필요한 기능적 갭 접합의 형성을 방지하는 우성 음성 미스센스 돌연변이이다. 이 질병 상태는 경증에서 최중증에 이르기까지 언어 습득전 또는 언어 습득후일 수 있는 청력 손실을 나타내며, 이는 일반적으로 시간이 지남에 따라 더욱 심해진다.

[0236] [0059] 무엇보다도, 본 개시는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어, GJB2 유전자 또는 이의 특징적인 부분을 포함하는 폴리뉴클레오티드 뿐만 아니라 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물 및 이러한 폴리뉴클레오티드 및/또는 조성물을 이용하는 방법을 제공한다.

[0237] [0060] 일부 양태에서, GJB2 유전자 또는 이의 특징적인 부분을 포함하는 폴리뉴클레오티드는 DNA 또는 RNA일 수 있다. 일부 양태에서, DNA는 게놈 DNA 또는 cDNA일 수 있다. 일부 양태에서, RNA는 mRNA일 수 있다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 GJB2 유전자의 엑손 및/또는 인트론을 포함한다.

[0238] [0061] 일부 양태에서, 유전자 생성물은 GJB2 유전자 또는 이의 특징적인 부분을 포함하는 폴리뉴클레오티드로부터 발현된다. 일부 양태에서, 이러한 폴리뉴클레오티드의 발현은 하나 이상의 제어 요소(예를 들어, 프로모터, 인핸서, 스플라이스 부위, 폴리-아데닐화 부위, 번역 개시 부위 등)를 이용할 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 제어 요소를 포함할 수 있다.

[0239] [0062] 일부 양태에서, GJB2 유전자는 포유동물 GJB2 유전자이다. 일부 양태에서, GJB2 유전자는 무린 GJB2 유전자이다. 일부 양태에서, GJB2 유전자는 영장류 GJB2 유전자이다. 일부 양태에서, GJB2 유전자는 인간 GJB2 유전자이다. 일부 양태에서, GJB2 유전자는 코돈 최적화된다. 예시적인 인간 GJB2 코딩 cDNA 서열은 SEQ ID NO: 117 또는 SEQ ID NO: 118의 서열이거나 이를 포함한다. 비번역 영역을 갖는 예시적인 인간 GJB2 스플라이싱된 cDNA 서열은 SEQ ID NO: 119의 서열이거나 이를 포함한다. 비번역 영역을 갖는 대안적인 전사 시작 부위 예시적인 인간 GJB2 스플라이싱된 cDNA 서열은 SEQ ID NO: 120의 서열이거나 이를 포함한다. 예시적인 인간 GJB2 게놈 DNA 서열은 SEQ ID NO: 121에서 찾을 수 있다. 예시적인 코돈 최적화된 GJB2 DNA 서열은 SEQ ID NO: 123-126에서 찾을 수 있다.

[0240] 예시적인 인간 GJB2 cDNA 코딩 서열(SEQ ID NO: 117)

ATGGATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCA
CCAGCATTGGAAGATCTGGCTCACCGTCCTCTTCATTTTCGCATTATGATCC
TCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTG
CAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCC
ATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGC
GCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAG
TTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAA
ACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCA
TCTTCTTCCGGGTCATCTTCGAAGCCGCCTTCATGTACGTCTTCTATGTCATGT
ACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCC
AACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGT
GTTTCATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGT
GTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAGCCAGTT

[0241]

[0242] 예시적인 인간 GJB2 cDNA 코딩 서열(SEQ ID NO: 118)

ATGGATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCA
CCAGCATTGGAAGATCTGGCTCACCGTCCTCTTCATTTTCGCATTATGATCC
TCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTG
CAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCC
ATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGC
GCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAG
TTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAA
ACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCA
TCTTCTTCCGGGTCATCTTCGAAGCCGCCTTCATGTACGTCTTCTATGTCATGT
ACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCC
AACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGT
GTTTCATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGT
GTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAGCCAGTTTAA

[0243]

[0244] 비번역 영역을 포함하는 예시적인 스플라이싱된 인간 GJB2 아이소형 1 cDNA 서열(SEQ ID NO: 119)

GTTGCGGCCCCGAGCGCCCCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGG
CGGCGCCCCGGCCAGGACCCGCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGA
CCCCAACGCCGAGACCCCCGCCCCGGCCCCGCCGCGCTTCTCCCCGACGCAG
AGCAAACCGCCCAGAGTAGAAGATGGATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTG
GGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGGAAAGATCTGGCTCACCGTCC
TCTTCATTTTTTCGATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGA
GATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACG
TGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAG
CTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCG
GAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATT
TAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTG
TGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTCCGGGTCATCTTCGAAGCCGCCTT
CATGTACGTCTTCTATGTATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGA
AGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCCAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGCCCC
ACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTTCATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCAT
CCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGA
AGTCAAAAAAGCCAGTTTAACGCATTGCCAGTTGTTAGATTAAAGAAATAGA
CAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCT
AGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCT
GTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCCTAAA

[0245]

GCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTCTTTCACTTAAGT
TAGTTCCTACTGAGACCCCAGGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAGGTACTTTCA
TATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTCTCTGAGGACAAGAGAAA
AAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCTCCTGGGGT
TCTTTTTGCCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCCTTCATTTGCT
TTGGAAGTTTAACTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTG
TTACACTTTTTGGAAGTGAAAACCTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAA
AGATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTA
ATATGTAAATGGTATGTCATTGCTACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTT
TGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTCAATTGT
GGTCATAGCACCTAACACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAA
GTTCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATG
TAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCACTACTACCTGTAAT
GACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCG
GAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATTTATTGACACAGTACC
ATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCTGTTA
AAAACAGATTTGGAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCT
TTGTCTACTTCAAAAGTTTGTGTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTTTAAGT
GAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAA
TATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGAC
ATGGTTTCCAAAAAATGGTACTCCACATATTTCAAGTGAGGGTAAGTATTTTCC
TGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAGCATTTTGTAAATAATAAAGAATAGCTTT
AATGATATGCTTGTAACATAAATAATTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAAA
CATTAATAATATAATCTCTATAATAA

[0246]

[0247] 비번역 영역을 포함하는 예시적인 스플라이싱된 인간 GJB2 아이소형 X1 cDNA 서열(SEQ ID NO: 120)

TTTAGGACCCTTGTTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCCTCA
GGACGGTTCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCC
CGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCGGTGGCCAT
GCACCTGGGACTGCCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCCAGAGTAGAAGATG
GATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCA
GCATTGGAAAGATCTGGCTCACCGTCCTCTTCATTTTCGCATTATGATCCTCG

[0248] TTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAA
CACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCT
CCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTC
CTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCA
TCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCC
AGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTT
CTTCCGGGTCATCTTGAAGCCGCCTTCATGTACGTCTTCTATGTCATGTACGA
CGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCCAACA
CTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTT
ATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTA
TTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTTAACGCATTG
CCCAGTTGTTAGATTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGT
GCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACC
TTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCC
ACAATGGAGCTCTGCTCCCCATAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCC
TGCTTTAATTTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCAGGCTGTTAGG
GGTTATTGGTGTAAGGTACTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGT
TTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAAGCCAGGTTCACAGAGGACACAGAG
AAGGTTTGGGTGTCTCTCTGGGGTTCCTTTTGCCAACCTTCCCCACGTAAAG
GTGAACATTGGTTCTTTCAATTTGCTTTGGAAGTTTAACTCTAACAGTGGACA
AAGTTACAGTGCCTTAACTCTGTTACACTTTTTGGAAGTGAAAACCTTGTA
GTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATAACCATTATATGTTCCC
CCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTCGCTACTA
TGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTG
AGAGGCTGTCTGTTGTATTTCATTGTGGTCATAGCACCTAACAAACATTGTAGCC
TCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAA
TGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGA
TGTACCACCAACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTT
TCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGC
TTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTAAATGGGGAGGACAAAATGGGGCA
GGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGACTCT
AAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAGTTTGTTGCTTA
CCCCTTCAGCCTCCAATTTTTTAAGTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAA

[0249]

GAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGA
ACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTACTCCACA
TATTTTCAGTGAGGGTAAGTATTTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAGC
ATTTTGTAAATAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAATAAATAATT
TTGTAATGTATCAAATACATTTAAAAACATTAAAAATATAATCTCTATAATAA

[0250]

[0251]

예시적인 인간 GJB2 게놈 DNA 서열(SEQ ID NO: 121)

GTTGCGGCCCCGAGCGCCCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGG
CGGCGCCCGGCCAGGACCCGCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGA
CCCCAACGCCGAGACCCCCGCCCCGGCCCCGCGCTTCTCCCGACGCAG
GTGAGCCCCGCCGCCCCGGACTGCCCGGCCAGGAACCTGGCGCGGGGAGGG
ACCGCGAGACCCAGAGCGGTTGCCCGGCCGCGTGGGTCTCGGGGAACCGGGG
GGCTGGACCAACACACGTCCTTGGGCCGGGGGGCGGGGGCCGCTTCTGGAG
CGGGCGTTTCTGCGGCCGAGCTCCGGAGCTGGAATGGGGCGGCCGGGGAAGT
GGACGCGATGGCACC GCCCGGGGTGCGAGTGGGGCCGGGCGCGCGCGGGAG
GGGAAAAAGGCGCGGGCGAGCCGCCAGCGCGAGGTTTGTGGTGTGCGCGATG
TCCCTTCGGGGTACTCTAGCGCAGCCGCCTGGCTACTTGACCCACTGCCACCA
AACGTTTTAAATTACCGAAAGCTTAGCTTCGAAGCAAAGCTCCGTTTCGCCG
GTGAAGCAGGAAGCCTTCGCTGCAGGAAGTACCTTTACCTCTTGAGCGGC
TTCTGCAGAAAAATCCCCGGGCAGAGATTTGGGCGGAGTTTGCCTAGAACTA
ACGCGGAGCCAGCCGATCCCCGGCCTACCCGGGGCCAAGATTTTCAGTGGCTT
CCCTTTTTCCTAAACACTTCACGAGGGTCTGTTTCCGGGCTGTGCTCCCCGCCT
AGAAGGAAAAATTTTAGGACCCTTGTTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAG
ACCCGCGTCTCAGGACGGTTCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACTGGAGG
AGGAAGGCAGCCCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGG
TTCCGTGGCCATGCACCTGGGACTGCCTTGAGAAGCGTGGTACGGCCGTGTCC
CCATGTGACCTTAGAGTCCCTTTTCGAAACTGCTGTGCACAGTCGGTCACAATT
TCAGACACTGGTGAGAAGGGTGGAGGAACCCTCTGGGGACAGCCAGGCAAG
GTCGACCACCCATCACCTAAGGGTGGAGAAATTTAAGGGGTGAAGAGTCCCT
TTTGCTTTTCTGGATCCTGGTGATTCACCTAGTGTCTTCCCTAAGGAACTGAA
CCAATCCTCCGCTGGCCTCTGGCAGCCCTCCAGGCGGTGCAGGATGGCGTG
GGCCCGGTAGGAAGCTGCATGTAACCGCCCAGGGTCGGGAGGCCAGGAGGG
CAGCTCCTCCTCTGACTTGAATATTGAAAACAACTTCGTCCTGCTTCTGAGCC

[0252]

CCTCTTAACCCATGACCCCTAGCCCATTGGGGAGTAAATCTTAATTTACTCC
TCTTCCTGAAAAAGGATCTTTAAACAGGTAGCTTCAACTCAAGCTTTATAAA
ATAACAATATAGGGTTTCTCGGAAGTGTATTTTCTCAGCTGATGGTAACTGG
ACAGGTCTGTAGAAGGGTGTATGACCTGGGTTTGGCAGGTGGAAGAGGGCAA
AGGATAAACCCCTCCTCCTGCAGCCCCATATTCTTGGCCAGGTGTATTGTTGT
AAACCAGGAGAGAGTTTACTTCGGGGAGTATCCTGTTTTTCCACTCAGTGAGG
GCCAATGAAGAATGTCTAATTCATAAGATGCTTTTGTTAAAATCGGAATGTT
GCTGTCTCGGTGGTTCTGCTGTTGGGACGGGACTGGCCTGAGCTGTGGGTGC
TGTAGCAGGACAACCAGCTCACCTAAGGGCCTCCCAGTCTGGATTATCAATG
GGTCAGTGCTGAACCTGGGCTAAAATATTGTTTTTCCAATGATGTTGTCTTTC
CCAAGCTCAGTGAAGCTAAATGTTTCACAGGCCTATGTCAATCTGATGTAAC
TTCGTGGCCACCTCTCTCCTGTTAGCCTCTGACCAAGGTGGCACTGGATGGTT
TCTGCCCTGACCTTGGTGCCCCGTGGCAGCGACTGTGGGTCATGAAAGACATTC
ACTACGAGCCTGCTTCTGGAGTCCATCAGAAAACGGGATGCAACTTGCCTAA
AATGAGGAGAGGAGGATGCTTTTAAGAAAAAGAAGAAGGAGGATTCACTAC
CAGCTCTGAAGGGTGGAAAAGAGATGATTCATCCGGATTGTGGAGAGGGTGG
AATCTTGTTTAGGAGAGCGTTGGTTGTGGCAGGCAGGGTGTAACATGAATC
AGTGAAGACAATTCACATCCTGGGATGAAAAGAAGGCCATGGGCTCACAGGA
GATTATCCACTGGCCTCTCCACATCCGCTTGCAGTAAGGAGTGTGGGACTCTC
CCAAGCTTCAGCGCTGAACTGCAATGCAGTGACGTCGCTTAGCTGGGCCAGT
AACCAGGGGAGTTGAATTTTCTGTCAATTTTAAATAATGTGTCTTTTAAGAAA
CACTTTGAAATTAACCACAGCCACAATTATAATGCACTGTTGCAGCACTT
ATCAAAACAGATATGCTAACTGAGCCATCAGTGCCAGCCTGACAGTGAGGCC
ACCAAGCCATCCACAAAGCCTACACGAAAGTCTGTGCTCACAGTGGCTTTTCT
CCATGAAGAGGGCATTCTAACCTCTTCCTTTCACGTAGGAGGAAGCAAGGT
CCTTTGTAAAATTTAACTCGGGGTGCCTCAAATGTAACTTAACCACTGGTA
ACAACAGTTTCACTGCTACATGCCACGTCTGTGAAAATTCATTCAAGACATTA
AGGAAAGTGGCTCAGCAGAGAGACTAGACATCTTATCCTCACGGTTCTCCTGT
ACTTGGCCTCTCAGCCTTTGAGCAAGGTTGGCCCAAGCTAGTATCGGCCCCAG
TGGTACAGCCAAAACCTTGAGACTGCAAATGGATGCAGCTGTTGAACGCTGAG
TAACTTCTGCAGAGTCAGGAAGACCCAAGGAAGCTCTGCAGAGGATGCAGGG
GTACGGTCAGAACCCCTGAGTGCCTTTCAGCTAACGAGGACTTATGACACTC
CCCAGCACAGCAATTTTTATGATGTGTTTAAAGATTGGGTGAATTACTCAGG

[0253]

TGAACAAGCTACTTTTTATCAGAGAACACCTAAAAACAGTTCAAGAGGGTT
 TGGGAACATAACATTTAATCCTATGACAACTAAGTTGGTTCTGTCTTACCT
 GTTTTGGTGAGGTTGTGTAAGAGTTGGTGTGTTGCTCAGGAAGAGATTTAAGCA
 TGCTTGCTTACCCAGACTCAGAGAAGTCTCCCTGTTCTGTCCTAGCTAGTGAT
 TCCTGTGTTGTGTGCATTTCGTCTTTTCCAGAGCAAACCGCCCAGAGTAGAAGA
 TGGATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCAC
 CAGCATTGGAAAGATCTGGCTCACCGTCCTCTTCATTTTTTCGCATTATGATCCT
 CGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGC
 AACACCTGCGAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCAT
 CTCCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGC
 TCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTT
 CATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAAC
 CCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATC
 TTCTTCCGGGTCATCTTCGAAGCCGCCCTTCATGTACGTCTTCTATGTCATGTAC
 GACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCCAA
 CACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGT
 TCATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGT
 TATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTTAACGCAT
 TGCCCAGTTGTTAGATTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCC
 GTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCTAACACAAAGATTCTGA
 CCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATG
 CCACAATGGAGCTCTGCTCCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATG
 CCTGTCTTAATTTTCTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCCAGGCTGTTA
 GGGGTTATTGGTGTAAGGTACTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATT
 GTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAG
 AGAAGGTTTGGGTGTCCTCTGGGGTTCTTTTGCCAACCTTCCCCACGTAA
 AGGTGAACATTGGTTCTTTCATTTGCTTTGGAAGTTTTAATCTCTAACAGTGG
 ACAAAGTTACCAGTGCCTTAACTCTGTTACACTTTTTGGAAGTGAAAACCTT
 GTAGTATGATAGGTTATTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATATGTT
 CCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTGCTA
 CTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTGCAGCACAG
 CTGAGAGGCTGCTGTTGTATTTCATTGTGGTCATAGCACCTAACAAACATTGTA
 GCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGC

[0254]

AAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACT
 GGATGTACCACCAACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCC
 TTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGT
 CGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGG
 GCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCTGTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGAC
 TCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAGTTTGTGTTGCT
 TACCCCTTCAGCCTCCAATTTTTTAAAGTGAATATAGCTAATAACATGTGAA
 AAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATT
 GAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTACTCCA
 CATATTTCACTGAGGGTAAGTATTTTCCCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAA
 GCATTTTGTAAATAATAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAACATAAATAA
 TTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAACATTAAATATAATCTCTATAATAA

[0255]

[0256] 특정 조절 영역을 포함하는 예시적인 확장된 인간 GJB2 게놈 DNA 서열(SEQ ID NO: 122)

GACTGTGAACCTTAAGGCACAGCAGAGCTGGGGCTGCTCTTAAGGCCCTGCTG
TCTCTCCTCTTAGTAACAACACCATTTTACATGAAGTGACAGTGGTATCTTTT
GTTGCCCTGGAAATGGAATACAACAATGGCTTTCCAACCTTTTCTGTGGCAGAG
ACCTACAGACAGAAGTACATTTTACACTGGATCCAGGACACACATCAGTCTG
AAAACACACACATGAACCAAACGTTTCCTAAAGCATTACTTATCCTTGCTAAT
AGCAACACATTCTCATATTCTTTTATACTTCATTTAATTTTCATATAAAAAAGA
AAAGGAAAGGAAAGAAATCTATTTCTCAGCCCATTAATAAGGTCAGGAGCAG
CAACACCAGACTAGAAGAAAAGCTTACCTATAGATTTTCTGCCACCTCTTGA
GTGCGTCCAGCTTTCCGACAAGTCTCAGTGCCATCTACTGTGCGCTCTGGGTA
TTGCAATTGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAATGAGACTAAGTCAG
AGAACACAAAGAACTTCTTTCCCCACAGTGGAGATGGCTCTGAAAGCGTTTA
AGGAATAGCTTAGATGAGTGGCTAACACATTCTCCCGGTTCTGAATTCTAAGA
CCACAGACTCCATGTCCAGTCCCCAAAGAGAGGCTTTGCAAGCTACAGAATA
CCCCTCTGACTGGGACCTCAGGAGCTAAACTGACCACGTAATTGGTTCTAGAA
AGTGAAACGTTTTAATTTGAAACATCCAAATGAGCATTTTGTGAAAAGCTACT
GCCGTCCATCAAATACAACACAGCCAGGGAGTCATCGCTCTATTGCCCTTGTC
AATCCTACATCTATAGTTTTTTTTTGCTACAGCAGTTCATGAGTGTTGACTCTAT
TCTAACTTGTTCAGAAGCCCTTCAAGATGATAGATAGCACAAATATTTTTGTA

[0257]

GCCAGAGCTAGAATGTAGAGCTCTTTTTGGCTTCCTTGTGAATGATCCAGAAT
 TTCCATGTTGGCAAGCCACCATAATTTACAGAAATTTACTTTTTATATTCAATAG
 AAGTAAAAAAATTTACCTATTTAAGGAGTTATAGCTCTGGATTCAATTTCTGA
 CCAAAATGTGCTTTTTGACACAAATACAATTGGAAATGTCTTTGTAATTTATC
 CACAGTCTGCCTAGATAATCATAAAAGAACTGCATGGATATATTTGTGAGTA
 AGAGCACGTGTCCATTACAGCAAAACCAAGGAGATCAACTAATTCTACCATTG
 CCTGAAACGGAGACACATCTAGCAGTTTGAATTTCCCCCAAAGATTGTATG
 TGTGAAAATAAGAATAGAATGAGGAAAATTTAAAAGCCTATATAATAATTC
 AGTCACAACCTGGCAATTAGAATTTTATGAGATGTCTTTAATTTGGAAGCAAA
 GAACAATTAATTTATTGAAGGCTGGAATTTTTTTTTTAACTCTTTGAATGGAAC
 AACAGATTTTCCCCAAAGATTTGACTTTAACAATTTTCAGAAAACATAAGTC
 AGGGTGTGGTTCAATTACACAGAGAGAAAATTGTAGTGAAATAGTGTTCCTG
 TAATAATTACCCACAAAGGAGCACAGTGGAGCCACTCCTGCATTAATAATTAC
 AGTATCATATGTAAGTTATTATTAATTAACCAGAGATGCCAGGAGCTTGTCTAG
 TTTCCAACCTGCTATTTTGAGGAGAGCTAAAGTTTCTCTTTTTTTGCCAGTTATT
 ATTATTATTAATATTTCAACAGCAAGGCAAGAAAAGGGAATGTGGTCCATTA
 ACTAATGGCTCTTGAAAAGACACTCAATGAATCCAACCTTGCCCTAAACTGCC
 AAGTGGTAGGACAGTCTCTTCGCGTCTTGCATCATTTTCTGCCATCACCTACG
 TGTGATTCGTGAGTCGGAATTCACCAAGACATGTTTAATGTATATTTAGAG
 CATTCTTCCCGCGGGAATTCACGGTGCCATTCCATCAGGCAGTTGGCAAGCA
 GTCACCTGAAATATTAAGAAATATGATTTGTGTACACTGATTTATTGCAAAA
 CAGCAACTTCTTTCTTTTTGGTTCATTTATAAAACAAGTGTCAAATTAATGC
 CAAATAGCTTTAAACATTAGCATTTTCACCTTATAACCTTACAAGTGCATCAC
 TTTAAACATCTGAGTAAAAGTTACAGCTCGATGACAATCACCTGGGATTTACCT
 GCATGGTACTAAGCATATATGTAAAAATATTACTGATGGGTATCTCTGGCACT
 CTGAAGTGACAAAGTGTAGCCTTACAGATCTTTGTCTAGTTAATCATCAATAG
 TTACCTGAAAAGTGCCCACTTGCCATCATTCAGATCAACCAGGCAGACACC
 ACAGTGAGTTTTCATCAAAAAACCTTCTCTATCTGGTCAGTCTCTGCACGTC
 AATGAGACAAAGGTGTATGCTGCACGCAGCAGTACTATCCTAAGCTCCCTGT
 GTCCCTACCATGGGGCTGGGTGGCTGGGGTGGAGGAACACAGGATTGGGCTT
 CAGCTTCTCTAGGGACTGGTACATTAAGAGATGAAGACATAAAAGGTGAGAA
 AAACATGGTTTATTTCATGTTTCCATTTCTGTAAAAGTAATGCTTTCAACA
 GAAAAAAATGCAGCAATATAAGTGTGTAATTTACAAAATAATTTACAGGATT

[0258]

TCTTTAATCATTAATTTGTGGTGTCTCTGTAACTGGATTACGTCTAAGCTC
 ATTTGTAAATAACTTCAAATATCCAAGCCTTCCCTCACCTTTTCCCACCTCAC
 CTCTCCTCCTTCTCCTCCCCTACACTGGAGGACACTATGTACATGCATATAAT
 GTCCTGCCCTAGAGGAGTCTGAGCCTACTTGGAAGAAAACACCAACTCAC
 AGGAAAACAGCAGAAATCACACAAAACAGAATAAAAGCAAGCGCTGATCTG
 TAAGTGAAGACTTAAGTGCTATAGGACTTCCAGCTACAAATCCTGAAAACAC
 GGAGTGGCTGTGATAATACGACTAGCCAACATCACACAGTAATTTTGCACAT
 AAGGAGAACTAAATCAAAGAAAAACAAGGAAAAGAAAGTTGAGCCTATAATC
 GTGATACAGGCACTAAAATCTCAGGTGACATTTTCAATGGGGGAAAGTCAG
 TCAACTTCCGATCTCCAAACCATCTTTACTAGCGAGCTTCCACAATGGTTCT
 AGAACCTTCTTCATTCCAACCCAACCAGGATTCCAACAGACTCATAAACACC
 ACAGCCTTTGAGAAATTAAAGGGAGAACCCACCAACCGGCGCCCCACTCCCC
 ACCCCAAGTCACCTCTGGCTCAACCAAGATGCGCTCAGGCCAAGAAAGCTGC
 CCCACCCACAGGCTTTGCCTGTCAATTTTAACAAGCCGACTCAGCACATCTC
 TCAGATGGGCCATGCAAGGCTTTTCGCAGCTCCTGGGGCTTTGCCTCTTCATG
 AGCAGACACTCCCTCTTAGACTAAGACCTGGAGCTGGAAAGTAGGTGGTAAC
 CGCGGTACAAAATCACGCTCGTCCCTGCAGAACTGCCTAGGTGCGCCCAT
 GGCCACGGGGCGCCAATTTTCAAGGAAAAGTCAATGCTAATAATGGTGGCA
 ATCACGGGAAATCCATTCTGAGGCCAGATCTGACTTGTGAGGATTAATCATCA
 TTTCCACTTAACCTCGAACTGACCTGGGTAAAAACGTGAGCGCGAGGGGACC
 AGGCTGCACCTCTGACCTGGCTCCCCCTCTGCAAAAATCGCGAAGTGGGTGCCC
 GAGGTGGGGCGGGGGTTGGGGGAGACCTCCCCGGGAGTCCCCACCCAGCCTG
 CTCTGCACATCTTAGTCCCTCATCCGCTTGCCTGTGCAAATCTGTCTTCTGTC
 ATTTGTATCGCAAGACATCAAAATCCCCAACCAAATGCAAATACTGAGACCT
 CATAATCTGAGACAAAGTTTACGGTATCCAGAAAGCCCCAGCAGGTGTGC
 AGTGCAGAGCCAGCCCCCAGCGGTCTTCCGCAGAATCCTATCAGTTTCCCCC
 TTTCGTGCTGTGTGCATCGAGCAGGAAGGGGCTTGGCAGGTTTACCTGCCCT
 CTTTCCTTTCTGAAAAGTCTGGGCCTCCTCACCCCGAAAGGAGTCACCTCCTT
 GCAGTTCCCCAGTTGCGAAAAGAGGAGGAAGTTGGCTGGGCCGGGGGCCGCG
 GGGGGCACCTCCGCAGATGGCGGGACCCCCCTGCCGGCCATGGCAAAAACG
 AGGCTTGTCTCTCCACCGCCCCCAACCTTAGTCCTTGGCACATTGTTGAAAG
 TAATTGAATAAAATCGGAAATTCGAGAAGGCGTTCGTTTCGGATTGGTGAGAT
 TTTGAGGGGAGAAAGAAGCGGGGACTTCGCCGGCACCCAGCGGCGCCCCCTCC

[0259]

TCGGCCACCGTTAACCCCCATTCCAGAGGGCACTGCCCCGCCACCCAGCCTAG
 GTCCCCCTGCGAGAGCCTCGCGGGCCCGCGAGCCTCCGCGACTCGAACAGA
 TCTTCAGTCCTTGGAGGAATGCCTGTTTCTCTAACAATAAAAAATTAAAGAAG
 CGCTCATAAATGCCAAGTCCTCTCGCACTATGCGGAGTACAGAGGACAACGA
 CCACAGCCATCCCTGAACCCCGCCACGGCACAGCGCCGAGCCGGGGTCTG
 GGGCGCCGCTTCCTGGGGGGTCCCGACTCTCAGCCGCCCCGCTTACCCGGG
 CCGCCAAGGGGCTGGGGGAGGCGGCGCTCGGGGTAAACGGGGGAGACTCAG
 GGGCTGGGGGCACTTGGGGAACCTCATGGGGGCTCAAAGGAACTAGGAGATC
 GGGACCTCGAAGGGGACTTGGGGGGTTCGGGGCTTTCGGGGGCGGTCTGGGGG
 TTCGCGGACCCGGGAAGCTCTGAGGACCCAGAGGCCGGGCGCGCTCCGCCCG
 CGGCGCCGCCCCCTCCGTAACCTTCCAGTCTCCGAGGGAAGAGGCGGGGTG
 TGGGGTGCGGTTAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAGGTGTTGCGGCCCCGCA
 GCGCCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCGGCCA
 GGACCCGCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGA
 CCCCCGCCCGGGCCCCGCGCGCTTCTCCGACGCAGGTGAGCCCCCGGCC
 CCGGACTGCCCCGCCAGGAACCTGGCGCGGGGAGGGACCGCGAGACCCAGA
 GCGGTTGCCCCGCGCGCTGGGTCTCGGGGAACCGGGGGGCTGGACCAACACA
 CGTCTTGGGCCGGGGGGCGGGGGCCGCCTTCTGGAGCGGGCGTTTCTGCGG
 CCGAGCTCCGAGCTGGAATGGGGCGGCCGGGGAAGTGACGCGATGGCAC
 CGCCCGGGGTGCGAGTGGGGCCGGGCGCGCGGGAGGGGAAAAAGGCGCG
 GGCGAGCCGCCAGCGCGAGGTTTGTGGTGTGCGCCGATGTCCCTTCGGGGTACT
 CTAGCGCAGCCGCTGGCTACTTGACCCACTGCCACCAAACGTTTTAAATTCA
 CCGAAAGCTTAGCTTCGAAGCAAAGCTCCGTTTCGCCGGTGAAGCAGGAAGC
 CTTGCTGCAGGAAGTACCTTTACCTCTTGGAGCGGCTTCTGCAGAAAAATC
 CCCGGGCAGAGATTTGGGCGGAGTTTGCCTAGAACTAACGCGGAGCCAGCCG
 ATCCCGGCCTACCCCGGGGCCAAGATTTAGTGGCTTCCCTTTTTCCTAAACA
 CTTACAGAGGGTCTGTTTCCGGGCTGTGCTCCCCGCCTAGAAGGAAAATTTT
 AGGACCTTGTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCCTCAGG
 ACGGTTCCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCCG
 AACAGCGCTACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTCCGTGGCCATGC
 ACCTGGGACTGCCTTGAGAAGCGTGGTACGGCCGTGTCCCATGTGACCTTAG
 AGTCCCTTTCGAAACTGCTGTGCACAGTCGGTCACAATTCAGACACTGGTGA
 GAAGGGTGGAGGAACCCTCTGGGGACAGCCAGGCAAGGTCGACCACCCATC

[0260]

ACCTAAGGGTGGAGAAATTTAAGGGGTGAAGAGTCCCTTTTGCCTTTTCTGGA
 TCCTGGTGATTACCTAGTGTCTTCCCTAAGGAACTGAACCAACTCCTCCGCT
 GGCCTCTGGCAGCCCTCCAGGCGGTGCAGGATGGCGTGGGCCCCGGTAGGAAG
 CTGCATGTAAACCGCCCAGGGTCGGGAGGCCAGGAGGGCAGCTCCTCCTCTGA
 CTTGAATATTGAAAACAACCTTCGTCCTGCTTCTGAGCCCCCTCTTAACCCATGA
 CCCCCTAGCCCCATTGGGGAGTAAATCTTAATTTACTCCTCTTCCTGAAAAAGG
 ATCTTTAAAAACAGGTAGCTTCAACTCAAGCTTTATAAAATAACAATATAGGGT
 TTCTCGGAACTGTATTTTTCTCAGCTGATGGTAACTGGACAGGTCTGTAGAAG
 GGTGTATGACCTGGGTTTGGCAGGTGGAAGAGGGCAAAGGATAAACCCCTCC
 TCCTGCAGCCCCATATTCTTGCCAGGTGTATTGTTGTAAACCAGGAGAGAGT
 TTACTTCGGGGAGTATCCTGTTTTCCACTCAGTGAGGGCCAATGAAGAATGTC
 TAATTCATAAGATGCTTTTGTAAAAATCGGAATGTTGCTGTCCTCGGTGGTT
 CTGCTGTTGGGACGGGACTGGCCTGAGCTGTGGGTGCTGTAGCAGGACAACC
 AGCTCACCTAAGGGCCTCCCAGTCTGGATTATCAATGGGTCAGTGCTGAACCT
 GGGCTAAAATATTGTTTTTTCCAATGATGTTGTCTTTCCCAAGCTCAGTGAAG
 CTAATGTTTCACAGGCCTATGTCAATCTGATGTAACCTTTCGTGGCCACCTCT
 CTCCTGTTAGCCTCTGACCAAGGTGGCACTGGATGGTTTCTGCCTGACCTTGG
 TGCCCCGTGGCAGCGACTGTGGGTCATGAAAGACATTCACTACGAGCCTGCTT
 CTGGAGTCCATCAGAAAACGGGATGCAACTTGCCTAAAATGAGGAGAGGAG
 GATGCTTTTAAGAAAAAGAAGAAGGAGGATTCACTACCAGCTCTGAAGGGTG
 GAAAAGAGATGATTCATCCGATTGTGGAGAGGGTGGAATCTTGTTTAGGAG
 AGCGTTGGTTGTGGCAGGCAGGGTGTAACCTATGAATCAGTGAAGACAATTCA
 CATCCTGGGATGAAAAGAAGGCCATGGGCTCACAGGAGATTATCCACTGGCC
 TCTCCACATCCGCTTGACAGTAAGGAGTGTGGGACTCTCCCAAGCTTCAGCGCT
 GAACTGCAATGCAGTGACGTCGCTTAGCTGGGCCAGTAACCGAGGGAGTTGA
 ATTTTCTGTCATTTTAAAAATAATGTGTCTTTTAAGAAACACTTTGAAATAAA
 ACCACAGCCCACAATTATAATGCACTGTTGCAGCACTTATCAAAACAGATAT
 GCTAACTGAGCCATCAGTGCCAGCCTGACAGTGAGGCCACCAAGCCATCCAC
 AAAGCCTACACGAAAGTCTGTGCTCACAGTGGCTTTTCTCCATGAAGAGGGC
 ATTCCTAACCTCTTCCTTTACGTAGGAGGAAGCAAGGTCCTTTGTAAAATTT
 TAACTCGGGGTGCCTCAAATGTAACTTAACCACTGGTAACAACAGTTTCACT
 GCTACATGCCACGTCTGTGAAAATTCATTCAAGACATTAAGGAAAGTGGCTC
 AGCAGAGAGACTAGACATCTTATCCTCACGGTTCTCCTGTACTTGGCCTCTCA

[0261]

GCCTTTGAGCAAGGTTGGCCCAAGCTAGTATCGGCCCCAGTGGTACAGCCAA
 AACTTGAGACTGCAAATGGATGCAGCTGTTGAACGCTGAGTAACTTCTGCAG
 AGTCAGGAAGACCCAAGGAAGCTCTGCAGAGGATGCAGGGGTACGGTCAGA
 ACCCTGAGTGCCTTTCAGCTAACGAGGACTTTATGACACTCCCCAGCACAGC
 AAATTTTTATGATGTGTTTTAAAGATTGGGTGAATTACTCAGGTGAACAAGCTA
 CTTTTTATCAGAGAACACCTAAAAACACGTTCAAGAGGGTTTGGGAACATA
 CATTTAATCCTATGACAACTAAGTTGGTTCTGTCTTCACCTGTTTTGGTGAGG
 TTGTGTAAGAGTTGGTGTTTGCTCAGGAAGAGATTTAAGCATGCTTGCTTACC
 CAGACTCAGAGAAGTCTCCCTGTTCTGTCTAGCTAGTGATTCTGTGTTGTG
 TGCATTTCGTCTTTTCCAGAGCAAACCGCCAGAGTAGAAGATGGATTGGGGC
 ACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGGAA
 AGATCTGGCTCACCGTCCTCTTCATTTTTTCGATTATGATCCTCGTTGTGGCTG
 CAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCA
 GCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCCACATCC
 GGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCC
 ATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGG
 GAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAACCCAGAAGGTC
 CGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTTCCGGGT
 CATCTTCGAAGCCGCCCTTCATGTACGTCTTCTATGTCATGTACGACGGCTTCTC
 CATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTTCCCAACACTGTGGAC
 TGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTTCATGATTGC
 AGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAAT
 TAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTTAACGCATTGCCAGTTGT
 TAGATTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTG
 TCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCA
 ACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGA
 GCTCTGCTCCCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAA
 TTTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCCAGGCTGTTAGGGGTTATTG
 GTGTAAGGTACTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTGTGTTCTTTCTC
 TGAGGACAAGAGAAAAAAGCCAGGTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTG
 GGTGTCCTCCTGGGGTCTTTTTGCCAACTTTCCCCACGTAAAGGTGAACATT
 GGTCTTTTCATTTGCTTTGGAAGTTTAACTCTCTAACAGTGGACAAAGTTACC
 AGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTTGGAAGTGAAAACCTTTGTAGTATGATA

[0262]

GGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCCCCTGTTTCA
GAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTTCGCTACTATGATTTAAT
TTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGT
CTGTTGTATTTCATTGTGGTCATAGCACCTAACAACATTGTAGCCTCAATCGAG
TGAGACAGACTAGAAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCAT
GTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACC
AACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACT
GTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATT
TTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGA
GAAGTTTCTGTGCTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTT
GATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAGTTTGTGTTACCCCTTCAGCC
TCCAATTTTTTAAGTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGC
TAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATAT
TGCCATTATGCTTGACATGGTTTTCCAAAAATGGTACTCCACATATTTTCAGTG
AGGGTAAGTATTTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAGCATTGTTGTAAT
AATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAACATAAAATAATTTGTAATGTA
TCAAAATACATTTAAAAACATTAAAAATATAATCTCTATAATAATTTAAATCTAA
TATGGTTTTAATAGAACAGCAAATTTTAATTTTCATCTATCACTTTTATATAAA
TACATTAATGTTTTATATTTTATAACACCAATGGGTAAGTTGCCAGAGTGTCT
GACCCCATTTCTGCCCCAGTTACAGAAAAGCTTCTGTCACCAGAAAAGTTTGGTG
GGGAAGGAAGGGAGGAAGATGATTCTACCTAACCCCGTGCCACCTCTACC
AGGTTTTTGAGGCATATCAGTCTATGGACAATGTGGTGTTTGGTCTGGAAACG
TACCTTGGTGAATGCTGAGTTGGCTGGACATGACCCGTTTAGCTCCTGGATGA
ATCCCAGAAGTGGACCTTCAAAATGTTACTCATAGCATGACCTTGGCTCACTG
CAACCTCTGCCTCCCAGGCTCAAGCGATCCTCCACCTCAGCGTCCCAAGTAG
CTGGGACCACTGGAGTGTGCCACCACACTCCACTAATTTTTTCATTTTTTGTAG
AAACGAGGTCCCACTATATTGCCAGTCTGGTCTCGAACTCCTGGGCTGAAGG
GATCCCCCTGCCTCAGTCTCCTAAAGTGCAAGGATTACAGGCATGGGCCACC
GCACCTGGCCTGAAACTGCTTTTTATTCTCAGTGCCCACTTCCATGGGAAAT
AAGCCTGCCAGGTCAGCCTGTCCCCATGGGAGTGACTGCCTGCTACCCCCACA
GGCTTGCCCCGGCCCTCGTGAGCCTCTCCCAGAGACACCACCAACAGTTCTGTT
CTTTCATGGTACAAGATTTCCATCCAAGGATTTCAAAGCATTTACACATCAA
TAATTAGAAGTATTTTCATAGAGGACCATACTTTTTAAATGGATTTCAAAG

[0263]

AACAAAAACCAGTCAACTATCACCCAGGTAATAGAAAATGGGAAATGGTTTC
TACCTGACTTCCAAAATGCTCTGCACATAGACTGTGAAAATAGGATTTTTTAA
GCTGGGTGCAGAGGCTTATACCTATAATCCCAACACTTTGGGAGGCTGAGAC
GAGAGGATCACTTGAGCCCAGGAGTTCAAAACCAGCCTGGGCAATATAGGGA
GACATTGTTTCTATAAAAAATAAAAAATGTTAGCCAGGCAGGCGTGGTAACAT
GTGCCTGTAGTCTCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGTGGGAAGATTGCTTGAAC
CTGGGAGGTCCATGCTGCAGTGAGCTGAGATTGTGCCACTGCACTCCAGCCTA
GGCGACAGCAAGATCCTGTCCCAAACAACAACATCAAAAAACACAGAA
CTTTTAAAAATAAGTACATTCATTCTACAAGCTATGTAGATTATTACTCTCAA
GCTATTTAAAGACCAAGCCAAAATAATTATGGGCTACTCTCGACCACTTGTA
GGAATGGATAGAGAGGTCTGGTCACATGCCTGGAAATTAGAGCTTGAGCTCT
GAAAATGATAATCCTGACTATATCTCAAAGCATCAGTCTGCACTTTGTATGGA
GCAAGAAAAAGCCTTGTGGAAGCGGCCTCCCACCCAGCCGAGCCCTCGGCGT
GGACAAGCTCTGCTTTTTATGAGCAGTGGGTGCAGCCTCGCTGCTCCCTCCTC
CTGTCAAAGACAGTCACAGCTGGGGTGAGCAGATCGGGCCCACTTGGGAGG
CCCCAAGGAATATGCTGCAGGGGTCTGGGCCTGAGCCACCCCCACGGGTGGT
CTTTGACAAGTAGAGAGCAGCTGAGAGGTGGGTAAAAGCTCACTCACTTACC
CTGACCTCAGTGTCTCATCTTAAAATGGGTTTCTGAATCTTTCCCCGGCTTA
GTGGCAATGAAATAAGATAATTTATGTAAACGTTCTCCACATAGTAAAGCAC
TAAGTAACATATGACTGTCATCTGTTTTCCACTAGACAGATCCCAACCTGGA
GAGTGACAGATGGTATTTTCAGATACAAGTGACTCAAGCAAAGCTTGATAAAC
TGGGGGCTGGAAAAAATGCACATTTACACAAAGCCTGGAGTAACTGC

[0264]

[0265]

[0063] 일부 양태에서, GJB2 유전자는 코돈 최적화된다. 일부 양태에서, 코돈 최적화된 GJB2 유전자는 SEQ ID NO: 123-126 중 어느 하나에 대해 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다. 일부 양태에서, 코돈 최적화된 GJB2 유전자는 SEQ ID NO: 123-126 중 어느 하나의 서열을 갖는다.

[0266]

예시적인 코돈 최적화된 인간 GJB2 DNA 서열(SEQ ID NO: 123)

ATGGACTGGGGCACCTGCAGACTATCCTGGGGGGCGTCAATAAGCATTCAA
CTAGCATCGGAAAGATTTGGCTGACTGTCCTGTTTATCTTTTCGGATCATGATC
CTGGTGGTGGCAGCAAAGGAAGTGTGGGGCGACGAGCAGGCCGATTTTCGTGT
GCAACACACTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGACCACTATTTTCC
CATCTCTCACATCAGGCTGTGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGAGCACCCCTG
CCCTGCTGGTGGCAATGCACGTGGCCTATCGGAGACACGAGAAGAAGCGCAA
GTTTATCAAGGGCGAGATCAAGAGCGAGTTCAAGGATATCGAGGAGATCAAG
ACACAGAAGGTGAGGATCGAGGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCTCCA
TCTTCTTTTCGCGTGATCTTCGAGGCCGCTTTATGTACGTGTTCTATGTGATGT
ACGACGGCTTTTCTATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCCTGTCCT
AATACAGTGGATTGTTTCGTGTCCAGACCCACCGAGAAGACAGTGTTCACCGT
GTTTATGATCGCCGTGTCTGGCATCTGCATCCTGCTGAACGTGACCGAGCTGT
GCTATCTGCTGATCCGGTACTGTAGTGGAAGAGCAAAAAACCCGTG

[0267]

[0268] 예시적인 코돈 최적화된 인간 GJB2 DNA 서열(SEQ ID NO: 124)

ATGGACTGGGGAACATTGCAAACATTTTGGGAGGAGTCAACAAGCATTCAA
CTAGCATCGGGAAGATCTGGCTGACCGTGCTGTTTCATCTTTCGCATCATGATT
CTCGTGGTGGCCGCTAAGGAAGTCTGGGGCGATGAACAGGCCGACTTCGTGT
GTAACACGCTGCAGCCCGGTTGCAAAAACGTCTGCTACGATCACTACTTCCCC
ATCTCACACATTAGACTGTGGGCGCTGCAGCTGATTTTCGTGTCCACCCCGGC
ACTTCTTGTGGCGATGCACGTGGCCTACCGGCGGCACGAGAAGAAAAGGAAG
TTCATTAAGGGCGAAATCAAGTCCGAGTTCAAGGACATCGAAGAAATCAAGA
CCCAGAAGGTCCGCATTGAGGGCTCCCTCTGGTGGACCTACACCTCGTCCATC
TTCTTCCGGTCATATTCGAGGCCGCCTTTATGTACGTGTTTTACGTGATGTAC
GACGGTTTCAGCATGCAAAGACTCGTCAAGTGCAACGCTTGGCCTTGCCCCA
ATACCGTGGATTGCTTCGTGTCCCGCCGACCGAGAAAACGTGTTCACCTGTG
TTCATGATCGCCGTGTCCGGCATCTGCATCCTGCTGAACGTGACCGAGCTGTG
CTATCTCCTGATCCGGTACTGTAGCGGAAAGTCGAAGAAGCCTGTG

[0269]

[0270] 예시적인 코돈 최적화된 인간 GJB2 DNA 서열(SEQ ID NO: 125)

ATGGATTGGGGGACGCTCCAGACTATACTTGGCGGGGTAAACAAACATTCCA
CCTCAATTGGCAAATCTGGCTCACAGTCCTCTTCATCTTCAGAATAATGATA
CTCGTGGTTGCCGCTAAAGAAGTTTGGGGTGACGAGCAAGCCGATTTTCGTCTG
TAACACCCTCCAACCAGGTTGCAAAAATGTCTGTTACGATCACTACTTTCCTA
TTAGCCATATTAGACTCTGGGCCCTGCAACTTATCTTCGTTTCCACTCCTGCTC
TGCTCGTCGCTATGCACGTTGCCTATCGCCGCCATGAAAAAAACGGAAATTC
ATTAAGGGAGAGATTAAGAGTGAATTCAAGGATATTGAAGAGATTAACACGC
AAAAAGTTAGAATTGAGGGATCACTGTGGTGGACTTATACCAGTAGCATCTTT
TTTAGGGTCATTTTCGAAGCTGCTTTTCATGTATGTTTCTATGTAATGTACGAC
GGTTTCTCCATGCAACGCTTGGTTAAATGTAACGCCTGGCCATGCCCTAATAC
GGTTGATTGCTTTGTCTCCCGCCCTACTGAAAAGACAGTGTTCACCGTTTTCAT
GATCGCCGTAAGTGGAATTTGTATCCTTCTTAACGTGACCGAGTTGTGCTATC
TCCTTATTCGCTACTGTTTCAGGAAAAAGTAAAAAACAGTA

[0271]

[0272] 예시적인 코돈 최적화된 인간 GJB2 DNA 서열(SEQ ID NO: 126)

ATGGACTGGGGCACGCTGCAGACTATCCTGGGGGGTGTCAACAAGCATTCAA
CTAGCATCGGAAAGATCTGGCTGACCGTCCTGTTTCATCTTTCGCATCATGATC
CTCGTGGTGGCCGCTAAGGAAGTGTGGGGCGACGAGCAGGCCGATTTTCGTGT
GTAACACCCTGCAGCCAGGTTGCAAAAACGTCTGCTACGATCACTACTTTCCC
ATCTCCCACATTAGACTGTGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACCCCTGC
GCTGCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTATCGGCGACACGAGAAGAAACGGAAG
TTCATTAAGGGCGAGATCAAGAGCGAGTTCAAGGATATCGAAGAGATCAAGA
CCCAGAAGGTCCGCATTGAGGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACCAGCTCCATC
TTCTTTCCGGTCATCTTCGAGGCCGCCTTTATGTACGTGTTCTATGTGATGTAC
GACGGTTTCTCCATGCAACGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGCCCTAA
TACTGTGGATTGCTTCGTGTCCCGCCCCACCGAGAAGACAGTGTTCACCGTGT
TCATGATCGCCGTGTCTGGCATCTGCATCCTGCTGAACGTGACCGAGCTGTGC
TATCTCCTGATCCGGTACTGTAGTGGAAGTCAAAAAAACAGTGTA

[0273]

- [0274] [0064] 본 개시는 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 특정 변화가 이의 발현 또는 상기 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된 단백질에 영향을 미치지 않을 것임을 인지한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 침묵 돌연변이를 갖는 GJB2 유전자를 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시는 하나 이상의 침묵 돌연변이를 갖는 GJB2 유전자, 예를 들어, SEQ ID NO: 117-126과 상이한 서열을 갖지만 기능성 GJB2 유전자와 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 GJB2 유전자를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열(예를 들어, 기능성 GJB2 유전자로부터 생산된 것과 비교할 때 상이한 아미노산 서열)을 인코딩하는 SEQ ID NO: 117-126과 상이한 서열을 갖는 GJB2 유전자를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 돌연변이는 보존적 아미노산 치환이다.
- [0275] [0065] 일부 양태에서, 본 개시는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 아미노산 서열(예를 들어, 기능성 GJB2 유전자로부터 생산된 것과 비교할 때 상이한 아미노산 서열)을 인코딩하는 SEQ ID NO: 117-126과 상이한 서열을 갖는 GJB2 유전자를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 돌연변이는 GJB2 유전자의 특징적인 부분 또는 인코딩된 Connexin 26 단백질 내에 있지 않다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 117-126의 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 GJB2 유전자를 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 117-126의 서열과 동일한 GJB2 유전자를 포함한다. 당 분야에서 이해될 수 있는 바와 같이, SEQ ID NO: 117-126은 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간에서 증가된 또는 최적 발현을 달성하기 위해 최적화(예를 들어, 코돈 최적화)될 수 있다.
- [0276] [0066] 무엇보다도, 본 개시는 GJB2 유전자 또는 이의 특징적인 부분에 의해 인코딩된 폴리펩티드를 제공한다. 일부 양태에서, GJB2 유전자는 포유동물 GJB2 유전자이다. 일부 양태에서, GJB2 유전자는 뮈린 GJB2 유전자이다. 일부 양태에서, GJB2 유전자는 영장류 GJB2 유전자이다. 일부 양태에서, GJB2 유전자는 인간 GJB2 유전자이다.
- [0277] [0067] 일부 양태에서, 폴리펩티드는 connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분은 포유동물 connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분, 예를 들어, 영장류 connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분이다. 일부 양태에서, connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분은 인간 connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분이다.
- [0278] [0068] 일부 양태에서, 본원에 제공된 폴리펩티드는 번역후 변형을 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분은 번역후 변형을 포함한다. 일부 양태에서, 번역후 변형은 글리코실화(예를 들어, N-연결 글리코실화, O-연결 글리코실화), 포스포릴화, 아세틸화, 아미드화, 하이드록실화, 메틸화, 유비퀴틸화, 설페이트화, 및/또는 이들의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 인간 connexin 26 단백질 서열은 SEQ ID NO: 127의 서열이거나 이를 포함한다.
- [0279] **예시적인 인간 Connexin 26 단백질 서열(SEQ ID NO: 127)**
- MDWGTLLQTLGGVKNHSTSIGKIWLTVLFIFRIMILVVAKEVWGDEQADFVCNT
LQPGCKNVCYDHYFPISHIRLWALQLIFVSTPALLVAMHVAAYRRHEKKRKFIDGE
IKSEFKDIEEIKTQKVRIEGLWWTYTSSIFFRVIFEAAFMYVFYVMYDGFMSMQRLL
VKCNAWPCPNTVDCFSRPTKTVFTVFMIASGICILLNVTELCYLLIRYCSGKS
KKPV
- [0280]
- [0281] [0069] 본 개시는 본원에 기재된 폴리펩티드의 아미노산 서열(예를 들어, connexin 26 또는 이의 특징적인 부분 포함)에서의 특정 돌연변이가 폴리펩티드의 발현, 폴딩, 또는 활성에 영향을 미치지 않을 것임을 인지한다. 일부 양태에서, 폴리펩티드(예를 들어, connexin 26 또는 이의 특징적인 부분 포함)는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 여기서 하나 이상의 돌연변이는 보존적 아미노산 치환이다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 connexin 26 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 동일한 connexin 26 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동

일한 connexin 26 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 동일한 connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다.

[0282] [0070] 일부 양태에서, 폴리펩티드는 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)이다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 지지 세포 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)이다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 리포터 폴리펩티드이다.

[0283] **지지 세포 폴리펩티드**

[0284] [0071] 본 개시의 특정 양태는 지지 세포 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 폴리뉴클레오티드는 세포(예를 들어, 내이 세포)에서 발현될 수 있는 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 일부 양태에서, 지지 세포 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)는 내이의 지지 세포에서 내생적으로 발현되는 폴리펩티드이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨셴 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다. 폴리뉴클레오티드는 전장 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편을 인코딩할 수 있다.

[0285] [0072] 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩되는 예시적인 지지 세포 폴리펩티드는 막형단 단백질, 효소, 성장 인자, 사이토카인, 수용체, 수용체 리간드, 호르몬, 막 단백질, 막-관련 단백질, 항원, 및 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0286] [0073] 폴리펩티드를 인코딩하는 예시적인 지지 세포 폴리뉴클레오티드는 ATPase 혈장 막 Ca^{2+} 수송 2(ATP2B2), 콜린성 수용체 니코틴 알파 9 서브유닛(CHRNA9), 카드헤린 23(CDH23), 코일형-코일 글루타메이트 풍부 단백질 2(CCER2), 클라린 1(CLRN1), 클라린 2(CLRN2), 코클린(COCH 또는 DFNA9), 디스트로텔린(DYTN), 표피 성장 인자 수용체 경로 기질 8(EPS8), EPS8 유사 2(EPS8L2), 에스핀(ESPN), 에스핀 유사(ESPNL), 갭 접합 단백질 베타 2(GJB2), 갭 접합 단백질 베타 6(GJB6), 갭 접합 단백질 베타 3(GJB3), 가스더민 E 단백질(GSDME 또는 DFNA5), 인슐린종-관련 1(INSM1), 이카로스 패밀리 징크 핑거 2(IKZF2), LIM 호메오박스 단백질 3(LHX3), 미오신 7A(MYO7A), 미오신 11(MYO3A), 노린 시스틴 매듭 성장 인자(NDP), 프로토크아데린 15(PCDH15), 단백질 티로신 포스파타제, 수용체 타입 Q(PRQ), 스테레오실린(STRC), 단백질 네트워크 성분 하모닌(USH1C), 유세린(USH2A), 및 핵 외피 패밀리 구성원 4를 함유하는 스펙트린 반복부(SYNE4)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 갭 접합 단백질 베타 2(GJB2) 유전자를 포함한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 갭 접합 단백질 베타 2 폴리펩티드를 인코딩한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 Connexin 26 폴리펩티드를 인코딩한다. 일부 양태에서, 지지 세포 폴리펩티드는 갭 접합 단백질 베타 2 폴리펩티드이다. 일부 양태에서, 지지 세포 폴리펩티드는 Connexin 26 폴리펩티드이다.

[0287] [0074] 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 117-126의 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 GJB2 유전자를 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 117-126의 서열과 동일한 GJB2 유전자를 포함한다. 당 분야에서 이해될 수 있는 바와 같이, SEQ ID NO: 117-126은 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간에서 증가된 또는 최적 발현을 달성하기 위해 최적화(예를 들어, 코돈 최적화)될 수 있다.

[0288] [0075] 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 connexin 26 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 동일한 connexin 26 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 connexin 26 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 동일한 connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다.

[0289] [0076]

[0290] **치료적 폴리펩티드**

[0291] [0077] 본 개시의 특정 양태는 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 폴리뉴클레오티드는 세포(예를 들어, 내이 세포)에서 발현될 수 있는 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 전장 폴리펩티드 또는 이의 기능성 단편을 인코딩할 수 있다.

[0292] [0078] 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩되는 예시적인 폴리펩티드는 막형단 단백질, 효소, 성장 인자, 사이토카인, 수용체, 수용체 리간드, 호르몬, 막 단백질, 막-관련 단백질, 항원, 및 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0293] [0079] 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오티드는 ATPase 혈장 막 Ca²⁺ 수송 2(ATP2B2), 콜린성 수용체 니코틴 알파 9 서브유닛(CHRNA9), 카드헤린 23(CDH23), 코일형-코일 글루타메이트 풍부 단백질 2(CCER2), 클라린 1(CLRN1), 클라린 2(CLRN2), 코클린(COCH 또는 DFNA9), 디스트로텔린(DYTIN), 표피 성장 인자 수용체 경로 기질 8(EPS8), EPS8 유사 2(EPS8L2), 에스핀(ESPN), 에스핀 유사(ESPNL), 겐 접합 단백질 베타 2(GJB2), 겐 접합 단백질 베타 6(GJB6), 겐 접합 단백질 베타 3(GJB3), 가스더민 E 단백질(GSDME 또는 DFNA5), 인슐린종-관련 1(INSM1), 이카로스 패밀리 징크 핑거 2(IKZF2), LIM 호메오박스 단백질 3(LHX3), 미오신 7A(MYO7A), 미오신 11(MYO3A), 노린 시스틴 매듭 성장 인자(NDP), 프로토크라헤린 15(PCDH15), 단백질 티로신 포스파타제, 수용체 타입 Q(PRQ), 스테레오실린(STRC), 단백질 네트워크 성분 하모닌(USH1C), 유세린(USH2A), 및 핵 외피 패밀리 구성원 4를 함유하는 스펙트린 반복부(SYNE4)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 겐 접합 단백질 베타 2(GJB2) 유전자를 포함한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 겐 접합 단백질 베타 2 폴리펩티드를 인코딩한다. 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 Connexin 26 폴리펩티드를 인코딩한다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드는 겐 접합 단백질 베타 2 폴리펩티드이다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드는 Connexin 26 폴리펩티드이다.

[0294] [0080] 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 117-126의 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 GJB2 유전자를 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 117-126의 서열과 동일한 GJB2 유전자를 포함한다. 당 분야에서 이해될 수 있는 바와 같이, SEQ ID NO: 117-126은 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간에서 증가된 또는 최적 발현을 달성하기 위해 최적화(예를 들어, 코돈 최적화)될 수 있다.

[0295] [0081] 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 connexin 26 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 동일한 connexin 26 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 connexin 26 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 127의 서열과 동일한 connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 부분을 포함한다.

[0296] **작제물**

[0297] 무엇보다도, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 일부 폴리뉴클레오티드가 폴리뉴클레오티드 작제물임을 제공한다. 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드 작제물은 핵산 서열(예를 들어, GJB2 유전자)을 포함하는 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26)를 인코딩하는 이의 특징적인 부분을 포함하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어, 네이키드 또는 리포솜에 함유됨) 및 바이러스 작제물(예를 들어, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노-관련 바이러스 작제물)을 포함하여, 당 분야에 공지된 모든 것을 포함한다. 당업자는 본원에 기재된 임의의 폴리뉴클레오티드를 제조하기 위해 적합한 작제물 뿐만 아니라 세포를 선택할 수 있을 것이다. 일부 양태에서, 작제물은 플라스미드(즉, 세포 내부에서 자율적으로 복제될 수 있는 원형 DNA 분자)이다. 일부 양태에서, 작제물은 코스미드(예를 들어, pWE 또는 sCos 시리즈)일 수 있다. 일부 양태에서, 작제물은 포유동물 또는 바이러스 벡터이다.

[0298] [0083] 일부 양태에서, 작제물은 바이러스 작제물이다. 일부 양태에서, 바이러스 작제물은 렌티바이러스, 레

트로바이러스, 아테노바이러스, 또는 아테노-관련 바이러스 작제물이다. 일부 양태에서, 작제물은 아테노-관련 바이러스(AAV) 작제물이다(예를 들어, Asokan et al., Mol. Ther. 20: 699-7080, 2012 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 일부 양태에서, 작제물은 바이러스 벡터이다. 일부 양태에서, 작제물은 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아테노바이러스, 또는 아테노-관련 바이러스 벡터이다. 일부 양태에서, 작제물은 AAV 벡터이다. 일부 양태에서, 바이러스 작제물은 아테노바이러스 작제물이다. 일부 양태에서, 바이러스 작제물은 또한 알파바이러스에 기반하거나 이로부터 유래될 수 있다. 알파바이러스는 신드비스(Sindbis)(및 VEEV) 바이러스, 아우라(Aura) 바이러스, 바반키(Babanki) 바이러스, 바마 삼림(Barmah Forest) 바이러스, 베바루(Bebaru) 바이러스, 카바소우(Cabassou) 바이러스, 치쿤군야(Chikungunya) 바이러스, 동부 말 뇌염 바이러스, 에버그레이즈(Everglades) 바이러스, 포트 모건(Fort Morgan) 바이러스, 게타(Getah) 바이러스, 하이랜드 제이(Highlands J) 바이러스, 키질라가흐(Kyzylagach) 바이러스, 마야로(Mayaro) 바이러스, 메 트리(Me Tri) 바이러스, 미델부르크(Middelburg) 바이러스, 모소 다스 페드라스(Mosso das Pedras) 바이러스, 무캄보(Mucambo) 바이러스, 엔두무(Ndumu) 바이러스, 오농농(O'nyong-nyong) 바이러스, 피슈나(Pixuna) 바이러스, 리오 네그로(Rio Negro) 바이러스, 로스강(Ross River) 바이러스, 연어 채장 질환 바이러스, 썸리키(Semliki) 삼림 바이러스, 남방코끼리 물범 바이러스, 토나테(Tonate) 바이러스, 트로카라(Trocara) 바이러스, 우나(Una) 바이러스, 베네수엘라 말 뇌염 바이러스, 서부 말 뇌염 바이러스, 및 와타로아(Whataroa) 바이러스를 포함한다. 일반적으로, 이러한 바이러스의 게놈은 숙주 세포의 세포질에서 번역될 수 있는 비구조(예를 들어, 레플리콘) 및 구조 단백질(예를 들어, 캡시드 및 외피)을 인코딩한다. 로스강 바이러스, 신드비스 바이러스, 썸리키 삼림 바이러스(SFV), 및 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV)는 모두 코딩 서열 전달을 위한 바이러스 작제물을 개발하는데 사용되었다. 슈도형 바이러스는 알파바이러스 외피 당단백질 및 레트로바이러스 캡시드를 조합함으로써 형성될 수 있다. 알파바이러스 작제물의 예는 미국 공개 번호 20150050243, 20090305344, 및 20060177819에서 찾을 수 있고; 작제물 및 이들의 제조 방법은 각각의 간행물 전체를 참조하여 본원에 포함된다.

[0299] [0084] 본원에 제공된 작제물은 상이한 크기를 가질 수 있다. 일부 양태에서, 작제물은 플라스미드이고, 최대 약 1 kb, 최대 약 2 kb, 최대 약 3 kb, 최대 약 4 kb, 최대 약 5 kb, 최대 약 6 kb, 최대 약 7 kb, 최대 약 8kb, 최대 약 9 kb, 최대 약 10 kb, 최대 약 11 kb, 최대 약 12 kb, 최대 약 13 kb, 최대 약 14 kb, 또는 최대 약 15 kb의 총 길이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 작제물은 플라스미드이고, 약 1 kb 내지 약 2 kb, 약 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 1 kb 내지 약 6 kb, 약 1 kb 내지 약 7 kb, 약 1 kb 내지 약 8 kb, 약 1 kb 내지 약 9 kb, 약 1 kb 내지 약 10 kb, 약 1 kb 내지 약 11 kb, 약 1 kb 내지 약 12 kb, 약 1 kb 내지 약 13 kb, 약 1 kb 내지 약 14 kb, 또는 약 1 kb 내지 약 15 kb 범위의 총 길이를 가질 수 있다.

[0300] [0085] 일부 양태에서, 작제물은 바이러스 작제물이고 최대 10 kb의 총 뉴클레오티드 수를 가질 수 있다. 일부 양태에서, 바이러스 작제물은 약 1 kb 내지 약 2 kb, 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 1 kb 내지 약 6 kb, 약 1 kb 내지 약 7 kb, 약 1 kb 내지 약 8 kb, 약 1 kb 내지 약 9 kb, 약 1 kb 내지 약 10 kb, 약 2 kb 내지 약 3 kb, 약 2 kb 내지 약 4 kb, 약 2 kb 내지 약 5 kb, 약 2 kb 내지 약 6 kb, 약 2 kb 내지 약 7 kb, 약 2 kb 내지 약 8 kb, 약 2 kb 내지 약 9 kb, 약 2 kb 내지 약 10 kb, 약 3 kb 내지 약 4 kb, 약 3 kb 내지 약 5 kb, 약 3 kb 내지 약 6 kb, 약 3 kb 내지 약 7 kb, 약 3 kb 내지 약 8 kb, 약 3 kb 내지 약 9 kb, 약 3 kb 내지 약 10 kb, 약 4 kb 내지 약 5 kb, 약 4 kb 내지 약 6 kb, 약 4 kb 내지 약 7 kb, 약 4 kb 내지 약 8 kb, 약 4 kb 내지 약 9 kb, 약 4 kb 내지 약 10 kb, 약 5 kb 내지 약 6 kb, 약 5 kb 내지 약 7 kb, 약 5 kb 내지 약 8 kb, 약 5 kb 내지 약 9 kb, 약 5 kb 내지 약 10 kb, 약 6 kb 내지 약 7 kb, 약 6 kb 내지 약 8 kb, 약 6 kb 내지 약 9 kb, 약 6 kb 내지 약 10 kb, 약 7 kb 내지 약 8 kb, 약 7 kb 내지 약 9 kb, 약 7 kb 내지 약 10 kb, 약 8 kb 내지 약 9 kb, 약 8 kb 내지 약 10 kb, 또는 약 9 kb 내지 약 10 kb 범위의 총 뉴클레오티드 수를 가질 수 있다.

[0301] [0086] 일부 양태에서, 작제물은 렌티바이러스 작제물이고 최대 8 kb의 총 뉴클레오티드 수를 가질 수 있다. 일부 예에서, 렌티바이러스 작제물은 약 1 kb 내지 약 2 kb, 약 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 1 kb 내지 약 6 kb, 약 1 kb 내지 약 7 kb, 약 1 kb 내지 약 8 kb, 약 2 kb 내지 약 3 kb, 약 2 kb 내지 약 4 kb, 약 2 kb 내지 약 5 kb, 약 2 kb 내지 약 6 kb, 약 2 kb 내지 약 7 kb, 약 2 kb 내지 약 8 kb, 약 3 kb 내지 약 4 kb, 약 3 kb 내지 약 5 kb, 약 3 kb 내지 약 6 kb, 약 3 kb 내지 약 7 kb, 약 3 kb 내지 약 8 kb, 약 4 kb 내지 약 5 kb, 약 4 kb 내지 약 6 kb, 약 4 kb 내지 약 7 kb, 약 4 kb 내지 약 8 kb, 약 5 kb 내지 약 6 kb, 약 5 kb 내지 약 7 kb, 약 5 kb 내지 약 8 kb, 약 6 kb 내지 약 8kb, 약 6 kb 내지 약 7 kb, 또는 약 7 kb 내지 약 8 kb의 총 뉴클레오티드 수를 가질 수 있다.

- [0302] [0087] 일부 양태에서, 작제물은 아데노-관련 바이러스 작제물이고 최대 8 kb의 총 뉴클레오티드 수를 가질 수 있다. 일부 예에서, 아데노-관련 바이러스 작제물은 약 1 kb 내지 약 2 kb, 약 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 1 kb 내지 약 6 kb, 약 1 kb 내지 약 7 kb, 약 1 kb 내지 약 8 kb, 약 2 kb 내지 약 3 kb, 약 2 kb 내지 약 4 kb, 약 2 kb 내지 약 5 kb, 약 2 kb 내지 약 6 kb, 약 2 kb 내지 약 7 kb, 약 2 kb 내지 약 8 kb, 약 3 kb 내지 약 4 kb, 약 3 kb 내지 약 5 kb, 약 3 kb 내지 약 6 kb, 약 3 kb 내지 약 7 kb, 약 3 kb 내지 약 8 kb, 약 4 kb 내지 약 5 kb, 약 4 kb 내지 약 6 kb, 약 4 kb 내지 약 7 kb, 약 4 kb 내지 약 8 kb, 약 5 kb 내지 약 6 kb, 약 5 kb 내지 약 7 kb, 약 5 kb 내지 약 8 kb, 약 6 kb 내지 약 7 kb, 약 6 kb 내지 약 8 kb, 또는 약 7 kb 내지 약 8 kb 범위의 총 뉴클레오티드 수를 가질 수 있다.
- [0303] [0088] 일부 양태에서, 작제물은 아데노바이러스 작제물이고 최대 8 kb의 총 뉴클레오티드 수를 가질 수 있다. 일부 예에서, 아데노 바이러스 작제물은 약 1 kb 내지 약 2 kb, 약 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 1 kb 내지 약 6 kb, 약 1 kb 내지 약 7 kb, 약 1 kb 내지 약 8 kb, 약 2 kb 내지 약 3 kb, 약 2 kb 내지 약 4 kb, 약 2 kb 내지 약 5 kb, 약 2 kb 내지 약 6 kb, 약 2 kb 내지 약 7 kb, 약 2 kb 내지 약 8 kb, 약 3 kb 내지 약 4 kb, 약 3 kb 내지 약 5 kb, 약 3 kb 내지 약 6 kb, 약 3 kb 내지 약 7 kb, 약 3 kb 내지 약 8 kb, 약 4 kb 내지 약 5 kb, 약 4 kb 내지 약 6 kb, 약 4 kb 내지 약 7 kb, 약 4 kb 내지 약 8 kb, 약 5 kb 내지 약 6 kb, 약 5 kb 내지 약 7 kb, 약 5 kb 내지 약 8 kb, 약 6 kb 내지 약 7 kb, 약 6 kb 내지 약 8 kb, 또는 약 7 kb 내지 약 8 kb 범위의 총 뉴클레오티드 수를 가질 수 있다.
- [0304] [0089] 본원에 기재된 임의의 작제물은 제어 서열, 예를 들어, 전사 개시 서열, 전사 종결 서열, 프로모터 서열, 인핸서 서열, RNA 스플라이싱 서열, 폴리아데닐화(poly(A)) 서열, Kozak 공통 서열, 및/또는 전사-전 또는 -후 조절 및/또는 제어 요소를 수용할 수 있는 추가적인 비번역 영역의 군으로부터 선택된 제어 서열을 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 프로모터는 천연 프로모터, 항시적 프로모터, 유도성 프로모터, 및/또는 조직-특이적 프로모터일 수 있다. 제어 서열의 비제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.
- [0305] [0090] 일부 양태에서, 작제물은 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 3' UTR, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 태그, 3' UTR, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 태그, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다.
- [0306] [0091] 일부 양태에서, 작제물은 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 3' UTR, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 태그, 3' UTR, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 태그, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다.
- [0307] [0092] 일부 양태에서, 작제물은 프로모터에 작동 가능하게 연결된 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 작제물은 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 태그, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 항시적 프로모터, 5' UTR, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티

드, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 항시적 프로모터, 5' UTR, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 태그, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다.

[0308] [0093] 일부 양태에서, 작제물은 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 작제물은 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 선택적으로 발현하는 프로모터, 5' UTR, 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 태그, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 항시적 프로모터, 5' UTR, 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 5' ITR, 항시적 프로모터, 5' UTR, 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 태그, 3' UTR, microRNA 조절 표적 부위, polyA, 및 3' ITR을 포함한다.

[0309] [0094] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.

[0310] [0095] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0311] [0096] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0312] [0097] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 16에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 28에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 57에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 91에 대해 적어도 85%, 적어도

[illegible]

85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

- [0316] [0101] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.
- [0317] [0102] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.
- [0318] [0103] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.
- [0319] [0104] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.
- [0320] [0105] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (v) 3' ITR을 포함한다.
- [0321] [0106] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (v) 3' ITR을 포함한다.
- [0322] [0107] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함한다.
- [0323] [0108] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함한다.
- [0324] [0109] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함한다.
- [0325] [0110] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함한다.
- [0326] [0111] 일부 양태에서, 작제물은 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 작제물은 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 포함한다.
- [0327] [0112] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.
- [0328] [0113] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), 및 (v) 3' ITR을

포함한다.

- [0329] [0114] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (v) 3' ITR을 포함한다.
- [0330] [0115] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함한다.
- [0331] [0116] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.
- [0332] [0117] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0333] [0118] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0334] [0119] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 16에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 28에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 57에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 91에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 92에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 93에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 94에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 95에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 97에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.

[0335] [0120] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.

[0336] [0121] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.

[0337] [0122] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.

[0338] [0123] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (v) 3' ITR을 포함한다.

[0339] [0124] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (v) 3' ITR을 포함한다.

[0340] [0125] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함한다.

[0341] [0126] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리

캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함한다.

- [0342] [0127] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함한다.
- [0343] [0128] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함한다.
- [0344] [0129] 일부 양태에서, 작제물은 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 작제물은 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 포함한다.
- [0345] [0130] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), 및 (iv) 3' ITR을 포함한다.
- [0346] [0131] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), 및 (v) 3' ITR을 포함한다.
- [0347] [0132] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iii) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (iv) 3' 비번역 영역(UTR), 및 (v) 3' ITR을 포함한다.
- [0348] [0133] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRTS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함한다.
- [0349] [0134] 일부 양태에서, 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.
- [0350] [0135] 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 40 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 90 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리캡티드(예를 들어, Connexin 26 폴리캡티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 96 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해

적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0351]

[illegible]

100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 97 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 98 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0352] AAV 입자

[0137] 무엇보다도, 본 개시는 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 작제물 및 본원에 기재된 캡시드를 포함하는 AAV 입자를 제공한다. 무엇보다도, 본 개시는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열(예를 들어, 유전자)을 포함하는 작제물 및 본원에 기재된 캡시드를 포함하는 AAV 입자를 제공한다. 일부 양태에서, AAV 입자는 작제물 균주 및 캡시드 균주의 설명인 혈청형을 갖는 것으로 기술될 수 있다. 일부 양태에서, AAV 입자는 AAV1, AAV2, AAV3(예를 들어, AAV3B), AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV2-tYF, AAV2-P2V2, AAV2-P2V3, AAV2-MeBtYFTV, AAV2-MeB, AAV2-P2V6, AAV2-DGEDF, 또는 AAV Anc80 혈청형을 갖는다. 일부 양태에서, AAV 입자는 AAVAnc80 혈청형(예를 들어, AAVAnc80L65 포함)을 갖는다. 일부 양태에서, AAV 입자는 AAV2로서 기술될 수 있고, 여기서 입자는 AAV2 캡시드 및 특징적인 AAV2 역 말단 반복부(ITR)를 포함하는 작제물을 갖는다. 일부 양태에서, AAV 입자는 슈도형으로 기술될 수 있고, 여기서 캡시드 및 작제물은 상이한 AAV 균주로부터 유래되며, 예를 들어, AAV2/9는 AAV2 ITR을 이용하는 작제물 및 AAV9 캡시드를 포함하는 AAV 입자를 지칭할 것이다.

[0354] AAV 작제물

[0138] 본 개시는 폴리펩티드 또는 이의 특징적인 부분을 인코딩하는 핵산 서열(예를 들어, 유전자)을 포함하는 작제물을 제공한다. 본원에 기재된 일부 양태에서, 폴리펩티드 또는 이의 특징적인 부분을 인코딩하는 핵산 서열(예를 들어, 유전자)을 포함하는 작제물은 AAV 입자에 포함될 수 있다.

[0139] 본 개시는 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드) 또는 이의 특징적인 부분을 인코딩하는 핵산 서열(예를 들어, 유전자)을 포함하는 폴리뉴클레오티드 작제물을 제공한다. 본원에 기재된 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드) 또는 이의 특징적인 부분을 인코딩하는 핵산 서열(예를 들어, 유전자)을 포함하는 폴리뉴클레오티드는 AAV 입자에 포함될 수 있다.

[0140] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드 작제물은 자연 발생 AAV 게놈 작제물로부터 유래되거나 변형된 하나 이상의 성분을 포함한다. 일부 양태에서, AAV 작제물로부터 유래된 서열은 AAV1 작제물, AAV2 작제물, AAV3 작제물, AAV4 작제물, AAV5 작제물, AAV6 작제물, AAV7 작제물, AAV8 작제물, AAV9 작제물, AAV2.7m8 작제물, AAV8BP2 작제물, AAV293 작제물, AAV2-tYF 작제물, AAV2-P2V2 작제물, AAV2-P2V3 작제물, AAV2-MeBtYFTV 작제물, AAV2-MeB 작제물, AAV2-P2V6 작제물, AAV2-DGEDF 작제물, 또는 AAV Anc80 작제물이다. 일부 양태에서, 작제물은 AAV Anc80 작제물(예를 들어, AAVAnc80L65 포함)로부터 유래된다. 본원에서 사용될 수 있는 추가의 예시적인 AAV 작제물은 당 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Kanaan et al., Mol. Ther. Nucleic Acids 8:184-197, 2017; Li et al., Mol. Ther. 16(7): 1252-1260, 2008; Adachi et al., Nat. Commun. 5: 3075, 2014; Isgrig et al., Nat. Commun. 10(1): 427, 2019; and Gao et al., J. Virol. 78(12): 6381-6388, 2004; 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다]을 참조한다.

[0141] 일부 양태에서, 제공된 작제물은 코딩 서열, 예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 핵산, 하나 이상의 조절 및/또는 제어 서열, 및 선택적으로 5' 및 3' AAV 유래된 역 말단 반복부(ITR)를 포함한다. 5' 및 3' AAV 유래된 ITR이 이용되는 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드 작제물은 재조합 AAV(rAAV) 작제물로 지칭될 수 있다. 일부 양태에서, 제공된 rAAV 작제물은 AAV 캡시드에 패키징되어 AAV 입자를 형성한다. 일부 양태에서, AAV 캡시드는 Anc80 캡시드(예를 들어, Anc80L65 캡시드)이다.

- [0359] [0142] 일부 양태에서, AAV 유래된 서열(폴리뉴클레오티드 작제물에 포함됨)은 전형적으로 시스-작용 5' 및 3' ITR 서열을 포함한다(예를 들어, 문헌[B. J. Carter, in "Handbook of Parvoviruses," ed., P. Tijsser, CRC Press, pp. 155 168, 1990] 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 전형적인 AAV2-유래된 ITR 서열은 약 145개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 양태에서, 전형적인 ITR 서열의 적어도 75%(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%)가 본원에 제공된 작제물에 혼입된다. 이러한 ITR 서열을 변형하는 능력은 당 분야의 기술 내에 있다. (예를 들어, 문헌[Sambrook et al., "Molecular Cloning. A Laboratory Manual", 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989; and K. Fisher et al., J Virol. 70:520 532, 1996]과 같은 텍스트 참조, 이들 각각은 그 전체가 참조로 포함된다). 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 코딩 서열 및/또는 작제물은 5' 및 3' AAV ITR 서열에 의해 플랭킹된다. AAV ITR 서열은 현재 확인된 AAV 유형을 포함하는 임의의 공지된 AAV로부터 획득될 수 있다.
- [0360] [0143] 일부 양태에서, 본 개시에 따라 당 분야에 공지된 패턴으로 기재된 폴리뉴클레오티드 작제물(예를 들어, 문헌[Asokan et al., Mol. Ther. 20: 699-7080, 2012] 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다)은 전형적으로 코딩 서열 또는 이의 일부, 적어도 하나의 및/또는 제어 서열, 및 선택적으로 5' 및 3' AAV 역 말단 반복부(ITR)로 구성된다. 일부 양태에서, 제공된 작제물은 캡시드로 패키징되어 AAV 입자를 생성할 수 있다. AAV 입자는 선택된 표적 세포로 전달될 수 있다. 일부 양태에서, 제공된 작제물은 관심 폴리펩티드, 단백질, 기능성 RNA 분자(예를 들어, miRNA, miRNA 억제제) 또는 다른 유전자 생성물을 인코딩하는, 작제물 서열에 이중성인 핵산 서열(예를 들어, 억제성 핵산 서열)인 추가의 선택적인 코딩 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 핵산 코딩 서열은 표적 조직의 세포에서 코딩 서열 전사, 번역, 및/또는 발현을 허용하는 방식으로 성분에 작동 가능하게 연결되고/거나 이를 제어한다.
- [0361] [0144] 도 1a에 도시된 바와 같이, 비변형된 AAV 내인성 계놈은 ITR에 의해 플랭킹된 2개의 오픈 리딩 프레임 "cap" 및 "rep"를 포함한다. 도 1b에 도시된 바와 같이, 예시적인 rAAV 작제물은 유사하게 ITR 플랭킹 코딩 영역, 예를 들어, 코딩 서열(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드)을 포함한다. 일부 양태에서, rAAV 작제물은 또한 플라스미드 작제물로 트랜스팩션되거나 본 개시에 의해 생산된 바이러스로 감염된 세포에서 전사, 번역 및/또는 발현을 허용하는 방식으로 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 통상적인 제어 요소를 포함한다. 일부 양태에서, rAAV 작제물은 선택적으로 프로모터(도 1, 패널 (b)에 도시됨), 인핸서, 비번역 영역(예를 들어, 5' UTR, 3' UTR), Kozak 서열, 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 스플라이싱 부위(예를 들어, 수용자 부위, 공여자 부위), 폴리아데닐화 부위(도 1, 패널 (b)에 도시됨), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, rAAV 작제물은 프로모터, 5' UTR, 및 폴리아데닐화 부위를 포함한다. 일부 양태에서, rAAV 작제물은 프로모터, 5' UTR, 3' UTR, 및 폴리아데닐화 부위를 포함한다. 이러한 추가 요소는 본원에서 추가로 설명된다.
- [0362] [0145] 일부 양태에서, 작제물은 rAAV 작제물이다. 일부 양태에서, rAAV 작제물은 적어도 500 bp, 적어도 1 kb, 적어도 1.5 kb, 적어도 2 kb, 적어도 2.5 kb, 적어도 3 kb, 적어도 3.5 kb, 적어도 4 kb, 또는 적어도 4.5 kb를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, AAV 작제물은 최대 7.5 kb, 최대 7 kb, 최대 6.5 kb, 최대 6 kb, 최대 5.5 kb, 최대 5 kb, 최대 4.5 kb, 최대 4 kb, 최대 3.5 kb, 최대 3 kb, 또는 최대 2.5 kb를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, AAV 작제물은 약 1 kb 내지 약 2 kb, 약 1 kb 내지 약 3 kb, 약 1 kb 내지 약 4 kb, 약 1 kb 내지 약 5 kb, 약 2 kb 내지 약 3 kb, 약 2 kb 내지 약 4 kb, 약 2 kb 내지 약 5kb, 약 3 kb 내지 약 4 kb, 약 3 kb 내지 약 5 kb, 또는 약 4 kb 내지 약 5 kb를 포함할 수 있다.
- [0363] [0146] 본원에 기재된 임의의 작제물은 조절 및/또는 제어 서열, 예를 들어, 전사 개시 서열, 전사 종결 서열, 프로모터 서열, 인핸서 서열, RNA 스플라이싱 서열, 폴리아데닐화(poly(A)) 서열, Kozak 공통 서열, 및/또는 이들의 임의의 조합의 군으로부터 선택된 제어 서열을 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 프로모터는 천연 프로모터, 항시적 프로모터, 유도성 프로모터, 및/또는 조직-특이적 프로모터일 수 있다. 제어 서열의 비제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.
- [0364] [0147] 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 내지 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 (iii) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다. 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[illegible]

티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 92 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 93 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 94 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 96 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 97 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 98 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0373] [0156] 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRIS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0374] [0157] 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현하는 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 폴리뉴클레오티드에 이중성이다.

[0375] [0158] 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SEQ ID NO: 16, 28, 40, 57, 또는 90-99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0376] [0159] 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 내이 지지 세포 선택적 프로모터 및 최소 GJB2 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 내이 세포에서 발현된 microRNA에 대한 miRNA 조절 표적 부위(miRIS), (v) 3' UTR, 및 (vi) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0377] [0160] 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 40 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도

도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 90 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 96 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 99 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0378]

[0161] 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 16 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 28 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 57 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴

클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 92 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 93 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 94 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 95 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 96 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 97 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 아데노-관련 바이러스(AAV) 입자(예를 들어, Anc80 입자)는 (i) 5' 역 말단 반복부(ITR), (ii) 5' 비번역 영역(UTR), (iii) 프로모터에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, (iv) 3' UTR, 및 (v) 3' ITR을 포함하는 작제물을 포함하고, 여기서 프로모터는 SEQ ID NO: 98 중 어느 하나에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 최소 GJB2 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0379] **예시적인 작제물 성분**

[0380] **역 말단 반복 서열(ITR)**

[0381] [0162] 작제물의 AAV 유래된 서열은 전형적으로 시스-작용 5' 및 3' ITR을 포함한다(예를 들어, 문헌[B. J. Carter, in "Handbook of Parvoviruses", ed., P. Tijsser, CRC Press, pp. 155 168 (1990)] 참조), 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 일반적으로, ITR은 헤어핀을 형성할 수 있다. 헤어핀을 형성하는 능력은 자가-프라이밍되는 ITR의 능력에 기여할 수 있어, 제2 DNA 가닥의 프리마제-비의존적 합성을 가능하게 한다. ITR은 또한 AAV 작제물(예를 들어, 코딩 서열, 예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드)을 대상체 세포의 게놈으로 통합하는 역할을 한다. ITR은 또한 AAV 입자에서 AAV 작제물의 효율적인 캡시드화를 도울 수 있다.

[0382] [0163] 본 개시의 rAAV 입자(예를 들어, AAV2/Anc80 입자)는 코딩 서열(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드) 및 5' 및 3' AAV ITR 서열에 의해 플랭킹된 관련 요소를 포함하는 rAAV 작제물을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, ITR은 약 145개의 핵산이거나

이를 포함한다. 일부 양태에서, ITR은 약 119개의 핵산이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, ITR은 약 130개의 핵산이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, ITR을 인코딩하는 서열 전부 또는 실질적으로 전부가 사용된다. AAV ITR 서열은 현재 확인된 포유동물 AAV 유형을 포함하는 임의의 공지된 AAV로부터 획득될 수 있다. 일부 양태에서, ITR은 AAV2 ITR이다.

[0383] [0164] 본 개시에서 사용되는 작제물 분자의 예는 트랜스진을 함유하는 "시스-작용" 작제물이며, 여기서 선택된 트랜스진 서열 및 관련 조절 요소는 5' 또는 "좌측" 및 3' 또는 "우측" AAV ITR 서열에 의해 플랭킹된다. 5' 및 좌측 지정은 센스 방향에서 왼쪽에서 오른쪽으로 판독되는 전체 작제물에 대한 ITR 서열의 위치를 지칭한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 5' 또는 좌측 ITR은 작제물이 센스 배향으로 선형으로 도시될 때, 주어진 작제물에 대한 프로모터(폴리아데닐화 서열과 반대로)에 가장 가까운 ITR이다. 동시에, 3' 및 우측 지정은 센스 방향에서 왼쪽에서 오른쪽으로 판독되는 전체 작제물에 대한 ITR 서열의 위치를 지칭한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 3' 또는 우측 ITR은 작제물이 센스 배향으로 선형으로 도시될 때, 주어진 작제물에 대한 폴리아데닐화 서열(프로모터 서열과 반대로)에 가장 가까운 ITR이다. 본원에 제공된 바와 같은 ITR은 센스 가닥에 따라 5'에서 3' 순서로 도시되어 있다. 따라서, 당업자는 센스에서 안티센스 방향으로 전환될 때 5' 또는 "좌측" 배향 ITR이 3' 또는 "우측" ITR로도 도시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 주어진 센스 ITR 서열(예를 들어, 5'/좌측 AAV ITR)을 안티센스 서열(예를 들어, 3'/우측 ITR 서열)로 전환시키는 것은 충분히 당업자의 능력 내에 있다. 당업자는 5'/좌측 또는 3'/우측 ITR, 또는 이의 안티센스 버전으로 사용하기 위해 주어진 ITR 서열을 변형시키는 방법을 이해할 것이다.

[0384] [0165] 예를 들어, 일부 양태에서, ITR(예를 들어, 5' ITR)은 SEQ ID NO: 8에 따른 서열을 가질 수 있다. 일부 양태에서, ITR(예를 들어, 3' ITR)은 SEQ ID NO: 9에 따른 서열을 가질 수 있다. 일부 양태에서, ITR은 당 분야에 공지된 바와 같이, 트렁케이션, 결실, 치환 또는 삽입과 같은 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 양태에서, ITR은 145개 미만의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 119, 127, 130, 134 또는 141개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 예를 들어, 일부 양태에서, ITR은 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143 144, 또는 145개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, ITR은 약 119개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, ITR은 약 130개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, ITR(예를 들어, 5' ITR)은 SEQ ID NO: 52에 따른 서열을 가질 수 있다. 일부 양태에서, ITR(예를 들어, 3' ITR)은 SEQ ID NO: 53에 따른 서열을 가질 수 있다.

[0385] [0166] 5' AAV ITR 서열의 비제한적인 예는 SEQ ID NO: 8 또는 52를 포함한다. 3' AAV ITR 서열의 비제한적인 예는 SEQ ID NO: 9 또는 53를 포함한다. 일부 양태에서, 5' 및 3' AAV ITR(예를 들어, SEQ ID NO: 8 및 9, 또는 SEQ ID NO: 52 및 53)은 코딩 서열의 일부, 예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 전부 또는 일부에 플랭킹된다. 이러한 ITR 서열을 변형하는 능력은 당 분야의 기술 내에 있다. (예를 들어, 문헌[Sambrook et al. "Molecular Cloning. A Laboratory Manual", 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989); and K. Fisher et al., J Virol., 70:520 532 (1996)]과 같은 텍스트 참조, 이들 각각은 그 전체가 참조로 포함된다). 일부 양태에서, 5' ITR 서열은 SEQ ID NO: 8로 표시되는 5' ITR 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 3' ITR 서열은 SEQ ID NO: 9로 표시되는 3' ITR 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 5' ITR 서열은 SEQ ID NO: 52로 표시되는 5' ITR 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 3' ITR 서열은 SEQ ID NO: 53으로 표시되는 3' ITR 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다.

[0386] [0167] 일부 양태에서, 3' ITR 서열은 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 3' ITR 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 3' ITR 서열은 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 3' ITR 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다.

[0387] 예시적인 5' AAV ITR(SEQ ID NO: 8)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCG
GGCGACCTTTGGTCGCCCCGCGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCA
TCACTAGGGGTTCCT

[0388]

[0389] 예시적인 3' AAV ITR(SEQ ID NO: 9)

AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGG
CGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG
AGAGGGAGTGGCCAA

[0390]

[0391] 예시적인 5' AAV ITR(SEQ ID NO: 52)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAG
TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACTAGGGGTTCCT

[0392]

[0393] 예시적인 3' AAV ITR(SEQ ID NO: 53)

AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGG
CGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

[0394]

[0395] 예시적인 3' ITR(SEQ ID NO: 116)

AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG
CCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGC
GAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

[0396]

[0397] **프로모터**

[0168] 일부 양태에서, 본 개시는 세포(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 지지 세포)에서 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절(예를 들어, 증가)하는데 사용될 수 있는 세포 선택적 프로모터를 포함하는 작제물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 작제물은 일부 세포(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 유모 세포)에서 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현과 관련된 감소된 독성을 제공한다.

[0169] 일부 양태에서, 본 개시는 세포(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 지지 세포)에서 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절(예를 들어, 증가)하는데 사용될 수 있는 세포 선택적 프로모터를 포함하는 작제물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 작제물은 일부 세포(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 유모 세포)에서 폴리펩티드의 발현과 관련된 감소된 독성을 제공한다.

[0170] 일부 양태에서, 작제물(예를 들어, rAAV 작제물)은 프로모터를 포함한다. 용어 "프로모터"는 작동 가능하게 연결된 유전자(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드)의 전사를 촉진 및/또는 개시할 수 있는 효소/단백질에 의해 인식되는 DNA 서열을 지칭한다. 예를 들어, 프로모터는 전형적으로, 예를 들어, RNA 폴리머라제 및/또는 임의의 관련 인자가 결합하여 전사를 개시할 수 있는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 따라서, 일부 양태에서, 작제물(예를 들어, rAAV 작제물)은 본원에 기재된 비제한적인 예시적인 프로모터 중 하나에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0171] 일부 양태에서, 프로모터는 유도성 프로모터, 항시적 프로모터, 포유동물 세포 프로모터, 바이러스 프로모터, 키메라 프로모터, 조작된 프로모터, 조직-특이적 프로모터, 세포-선택적 프로모터 또는 당 분야에 공지된 임의의 다른 유형의 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터는 RNA 폴리머라제 II 프로모터, 예를 들어, 포유동물 RNA 폴리머라제 II 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터는 HI 프로모터, 인간 U6 프로모터, 마우스 U6 프로모터, 또는 돼지 U6 프로모터를 포함하나 이에 제한되지 않는 RNA 폴리머라제 III 프로모터이다. 프로모터는 일반적으로 내이 세포에서 전사를 촉진할 수 있는 것일 것이다. 일부 양태에서, 프로모터는 와우-선택적 프로모터 또는 와우-배향 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터는 유모 세포 선택적 프로모터 또는 지지 세포

선택적 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터는 내이 지지 세포 선택적 프로모터이다.

- [0402] [0172] 용어 "항시적" 프로모터는 단백질(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드))을 인코딩하는 핵산과 작동 가능하게 연결될 때, 대부분 또는 모든 생리학적 조건에서 세포에서 RNA가 핵산으로부터 전사되게 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.
- [0403] [0173] 항시적 프로모터의 예는 레트로바이러스 라우스 육종 바이러스(RSV) LTR 프로모터, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터(예를 들어, 문헌[Boshart et al., Cell 41:521-530, 1985] 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다), SV40 프로모터, 디하이드로폴레이트 리덕타제 프로모터, 베타-액틴 프로모터, 포스포글리세롤 키나제(PGK) 프로모터, 및 EF1-알파 프로모터(Invitrogen)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 프로모터는 항시적 프로모터이다. 일부 양태에서, 항시적 프로모터는 CAG 프로모터, CBA 프로모터, CMV 프로모터, CMV/CBA 인핸서/프로모터, 또는 CB7 프로모터이다. 일부 양태에서, CMV/CBA 인핸서/프로모터는 SEQ ID NO: 12 또는 13에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, CMV/CBA 인핸서/프로모터는 SEQ ID NO: 12의 핵산을 포함한다. 일부 양태에서, CMV/CBA 인핸서/프로모터는 SEQ ID NO: 13의 핵산을 포함한다. 일부 양태에서, CBA 프로모터는 SEQ ID NO: 10 또는 11에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산을 포함한다. 일부 양태에서, CBA 프로모터는 SEQ ID NO: 10의 핵산을 포함한다. 일부 양태에서, CBA 프로모터는 SEQ ID NO: 11의 핵산을 포함한다.
- [0404] [0174] 일부 양태에서, CBA 프로모터는 SEQ ID NO: 14 또는 15에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산을 포함한다. 일부 양태에서, CAG 프로모터는 SEQ ID NO: 14의 핵산을 포함한다. 일부 양태에서, CAG 프로모터는 SEQ ID NO: 15의 핵산을 포함한다.
- [0405] [0175] 일부 양태에서, 조절 및/또는 제어 서열은 세포 선택적 유전자 발현 능력을 부여한다. 일부 경우에, 세포 선택적 조절 및/또는 제어 서열은 세포 선택적 방식으로 전사를 유도하는 세포 선택적 전사 인자에 결합한다.
- [0406] [0176] 일부 양태에서, 세포 선택적 프로모터는 귀 세포 선택적 프로모터이다. 일부 양태에서, 세포 선택적 프로모터는 내이 세포 선택적 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터는 세포 선택적 프로모터의 특징적인 단편이다. 일부 양태에서, 프로모터는 내이 지지 세포 선택적 프로모터이다.
- [0407] [0177] 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(즉면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0408] [0178] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB2, GJB6, IGFBP2, RBP7, GDF6, PARM1, GFAP, BACE2, DBI2, FABP3, KLHL14, MMP15, SPARC, TSPAN8, VIM, 이들의 유도체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0409] [0179] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GDF6 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 PARM1 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 MMP15 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 VIM 프로모터이다.
- [0410] [0180] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB6 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 IGFBP2 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 RBP7 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GFAP 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 BACE2 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 DBI2 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 FABP3 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 KLHL14 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SPARC 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 TSPAN8 프로모터이다.
- [0411] [0181] 일부 양태에서, 이들의 유도체는 변형된 모 서열(예를 들어, 자연 발생 프로모터 서열), 모 서열의 하

나 이상의 부분, 모 서열의 단편 등을 포함할 수 있다.

- [0412] [0182] 일부 양태에서, 프로모터는 내이 내측 지지 세포 선택적 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 내측 지지 세포는 측면 큰 상피 융기 세포 및 내고랑 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 내이 내측 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB6, IGFBP2, GDF6, PARM1, 이들의 유도체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 내이 내측 지지 세포 선택적 프로모터는 GDF6 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 내측 지지 세포 선택적 프로모터는 PARM1 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 내측 지지 세포 선택적 프로모터는 IGFBP2 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 내측 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB6 프로모터이다.
- [0413] [0183] 일부 양태에서, 프로모터는 내이 감각 상피 지지 세포 선택적 프로모터이다. 일부 양태에서, 감각 상피 지지 세포는 내부 기둥 세포, 외부 기둥 세포, 다이테르 세포, 및 내부 지절골 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 내이 감각 상피 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB6, IGFBP2, RBP7, GDF6, PARM1, FABP3, BACE2, 이들의 유도체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0414] [0184] 일부 양태에서, 내이 감각 상피 지지 세포 선택적 프로모터는 GDF6 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 감각 상피 지지 세포 선택적 프로모터는 PARM1 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 감각 상피 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB6 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 감각 상피 지지 세포 선택적 프로모터는 IGFBP2 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 감각 상피 지지 세포 선택적 프로모터는 RBP7 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 감각 상피 지지 세포 선택적 프로모터는 FABP3 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 감각 상피 지지 세포 선택적 프로모터는 BACE2 프로모터이다.
- [0415] [0185] 일부 양태에서, 프로모터는 내부 지절골 세포 선택적 프로모터이다. 일부 양태에서, 내부 지절골 세포 선택적 프로모터는 IGFBP2, GDF6, FABP3, BACE2, 이들의 유도체, 또는 이들의 단편 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 내부 지절골 세포 선택적 프로모터는 IGFBP2 프로모터이다. 일부 양태에서, 내부 지절골 세포 선택적 프로모터는 GDF6 프로모터이다. 일부 양태에서, 내부 지절골 세포 선택적 프로모터는 FABP3 프로모터이다. 일부 양태에서, 내부 지절골 세포 선택적 프로모터는 BACE2 프로모터이다.
- [0416] [0186] 일부 양태에서, 프로모터는 치간 세포 선택적 프로모터이다. 일부 양태에서, 치간 세포 프로모터는 IGFBP2, 이의 유도체, 또는 이의 단편이다.
- [0417] [0187] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, GJB2 인헨서는 SEQ ID NO: 65에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, GJB2 인헨서는 SEQ ID NO: 65의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, GJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, GJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 포함한다.
- [0418] [0188] 일부 양태에서, 프로모터는 GJB2 프로모터로부터 유래되고 1000-1050개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB6 프로모터이다. 일부 양태에서, GJB6 프로모터는 SEQ ID NO: 16에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, GJB6 프로모터는 SEQ ID NO: 16의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 GJB6 프로모터로부터 유래되고 700-750개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.
- [0419] [0189] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 IGFBP2 프로모터이다. 일부 양태에서, IGFBP2 프로모터는 SEQ ID NO: 57에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, IGFBP2 프로모터는 SEQ ID NO: 57의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 IGFBP2 프로모터로부터 유래되고 1500-1550개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.
- [0420] [0190] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 RBP7 프로모터이다. 일부 양태에서, RBP7 프로모터는 SEQ ID NO: 28에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, RBP7 프로모터는 SEQ ID NO: 28의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 RBP7 프로모터로부터 유래되고 1050-1100개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.
- [0421] [0191] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GDF6 프로모터이다. 일부 양태에서, GDF6 프로모터

는 SEQ ID NO: 90에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, GDF6 프로모터는 SEQ ID NO: 90의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 GDF6 프로모터로부터 유래되고 1150-1200개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.

[0422] [0192] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 PARM1 프로모터이다. 일부 양태에서, PARM1 프로모터는 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, PARM1 프로모터는 SEQ ID NO: 40의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 PARM1 프로모터로부터 유래되고 1300-1350개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.

[0423] [0193] 일부 양태에서, 작제물은 2개 이상의 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 GJB6 프로모터, GDF6 프로모터, IGFBP2 프로모터, RBP7 프로모터, PARM1 프로모터, GFAP 프로모터, BACE2 프로모터, DBI2 프로모터, FABP3 프로모터, KLHL14 프로모터, MMP15 프로모터, SPARC 프로모터, TSPAN8 프로모터, VIM 프로모터, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 제2 프로모터는 GJB2 프로모터 또는 최소 GJB2 프로모터로부터 선택된다.

[0424] [0194] 일부 양태에서, 제1 프로모터는 GDF6 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 PARM1 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 MMP15 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 VIM 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다.

[0425] [0195] 일부 양태에서, 제1 프로모터는 GJB6 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 IGFBP2 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 GDF6 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 RBP7 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 GFAP 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 BACE2 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 DBI2 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 FABP3 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 KLHL14 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 SPARC 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 제1 프로모터는 TSPAN8 프로모터이고, 제2 프로모터는 최소 GJB2 프로모터이다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB6 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, GJB6 프로모터는 SEQ ID NO: 16에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, GJB6은 SEQ ID NO: 16의 핵산 서열을 갖고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.

[0426] [0196] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 IGFBP2 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, IGFBP2 프로모터는 SEQ ID NO: 57에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, IGFBP2은 SEQ ID NO: 57의 핵산 서열을 갖고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.

[0427] [0197] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 RBP7 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, RBP7 프로모터는 SEQ ID NO: 28에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, RBP7은 SEQ ID NO: 28의 핵산 서열을 갖고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.

[0428] [0198] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GJB6 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, GJB6 프로모터는 SEQ ID NO: 16에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, GJB6은 SEQ ID NO: 16의 핵산 서열을 갖고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.

[0429] [0199] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 PARM1 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, PARM1 프로모터는 SEQ ID NO: 40에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, PARM1은 SEQ ID NO: 40의 핵산 서열을 갖고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.

[0430] [0200] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 BACE2 프로모터이다. 일부 양태에서, BACE2 프로모터는 SEQ ID NO: 92에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, BACE2 프로모터는 SEQ ID NO: 92의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 BACE2 프로모터로부터 유래되고 1400-1450개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.

[0431] [0201] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 DBI2 프로모터이다. 일부 양태에서, DBI2 프로모터는 SEQ ID NO: 93에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, DBI2 프로모터는 SEQ ID NO: 93의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 DBI2 프로모터로부터 유래되고 1450-1500개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.

[0432] [0202] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 FABP3 프로모터이다. 일부 양태에서, FABP3 프로모터는 SEQ ID NO: 94에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, FABP3 프로모터는 SEQ ID NO: 94의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 FABP3 프로모터로부터 유래되고 1750-1800개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.

[0433] [0203] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 KLHL14 프로모터이다. 일부 양태에서, KLHL14 프로모터는 SEQ ID NO: 95에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, KLHL14 프로모터는 SEQ ID NO: 95의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 KLHL14 프로모터로부터 유래되고 1250-1300개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.

[0434] [0204] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 MMP15 프로모터이다. 일부 양태에서, MMP15 프로모터는 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, MMP15 프로모터는 SEQ ID NO: 96의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 MMP15 프로모터로부터 유래되고 1000-1050개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.

[0435] [0205] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SPARC 프로모터이다. 일부 양태에서, SPARC 프로모터는 SEQ ID NO: 97에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, SPARC 프로모터는 SEQ ID NO: 97의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 SPARC 프로모터로부터 유래되고 1000-1050개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.

[0436] [0206] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 TSPAN8 프로모터이다. 일부 양태에서, TSPAN8 프로모터는 SEQ ID NO: 98에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, TSPAN8 프로모터는 SEQ ID NO: 98의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 TSPAN8 프로모터로부터 유래되고 1200-1250개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.

[0437] [0207] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GFAP 프로모터이다. 일부 양태에서, GFAP 프로모터는 SEQ ID NO: 91에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, GFAP 프로모터는 SEQ ID NO: 91의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 GFAP 프로모터로부터 유래되고 650-700개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.

갖는다.

- [0438] [0208] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 VIM 프로모터이다. 일부 양태에서, VIM 프로모터는 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VIM 프로모터는 SEQ ID NO: 99의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 프로모터는 VIM 프로모터로부터 유래되고 1050-1100개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.
- [0439] [0209] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 BACE2 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, BACE2 프로모터는 SEQ ID NO: 92에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, BACE2 프로모터는 SEQ ID NO: 92의 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.
- [0440] [0210] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 DBI2 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, DBI2 프로모터는 SEQ ID NO: 93에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, DBI2 프로모터는 SEQ ID NO: 93의 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.
- [0441] [0211] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 FABP3 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, FABP3 프로모터는 SEQ ID NO: 94에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, FABP3 프로모터는 SEQ ID NO: 94의 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.
- [0442] [0212] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 KLHL14 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, KLHL14 프로모터는 SEQ ID NO: 95에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, KLHL14 프로모터는 SEQ ID NO: 95의 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.
- [0443] [0213] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 MMP15 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, MMP15 프로모터는 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, MMP15 프로모터는 SEQ ID NO: 96의 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.
- [0444] [0214] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SPARC 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, SPARC 프로모터는 SEQ ID NO: 97에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, SPARC 프로모터는 SEQ ID NO: 97의 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.
- [0445] [0215] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 TSPAN8 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, TSPAN8 프로모터는 SEQ ID NO: 98에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, TSPAN8 프로모터는 SEQ ID NO: 98의

핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.

[0216] 일부 양태에서, 내이 지지 세로 선택적 프로모터는 VIM 프로모터 및 hGJB2 최소 프로모터를 포함한다. 일부 양태에서, VIM 프로모터는 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VIM 프로모터는 SEQ ID NO: 99의 핵산 서열을 포함하고 hGJB2 최소 프로모터는 SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 갖는다.

예시적인 CBA 프로모터(SEQ ID NO: 10)

GTCTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTT
GTATTTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCA
GGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCA
GAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGC
GAAGCGCGCGGGCGGGCG

예시적인 CBA 프로모터(SEQ ID NO: 11)

GTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCATCTCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTT
 GTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCGC
 CAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGAGGCGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAAT
 CAGAGCGGCGCGTCCGAAAGTTTCC'TTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAA
 GCGAAGCGCGCGGGCGGGCG

예시적인 CMV/CBA 인핸서/프로모터 (SEQ ID NO: 12)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATAT
ATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCG
CCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTC
AATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGT
ACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTT
ATGGGACTTTCTTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTG
AGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATT
TATTTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCG
GGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGC
GCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGC
GGCGGGCG

예시적인 CMV/CBA 인핸서/프로모터 (SEQ ID NO: 13)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATAT
ATGGAGTTCGCGCTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCG
CCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTC
AATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGT
ACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTT
ATGGGACTTTCTTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTG
AGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCATCTCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATT
TATTTTAAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGG
CGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGC
GCGCTCCGAAAGTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGC
GCGGCGGGCG

[0455]

예시적인 CAG 인핸서/프로모터(SEQ ID NO: 14)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATAT
ATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCG
CCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTC
AATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCACCTTGGCAGTACATCAAGTGATCATATGCCAAGT
ACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTT
ATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTG
AGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATT
TATTTTAAATTTATTTTGTGTCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGCG
GGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGC
GCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGC
GGCGGGGCGGAGTCGCTGCGTTGCCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCGCTCGCGCCGCCCG
CCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCTCCGGG
CTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTCGTTTCTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAG
GGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGT
GGGAGCGCCGCTGCGGCCCGCGCTGCCCGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCT
TTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGC
TGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGC
GGCGGTTCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCG
GGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGT
GGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTCGGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCGGCC
CCCGGAGCGCCGCGGCTGTGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCCTTTTATGGTAATCGTGC
GAGAGGGCGCAGGGACTTCTTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCG
CACCCCTCTAGCGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGG
GCCCTCGTGCGTGCGCGCGCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGG
GACGGCTGCCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTGCGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTC
TAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTTCTACAG

[0456]

[0457]

예시적인 CAG 인핸서/프로모터(SEQ ID NO: 15)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATAT
ATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCG
CCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTC
AATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCACCTTGGCAGTACATCAAGTGATCATATGCCAAGT

[0458]

ACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTT
ATGGGACTTTCTACTTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTG
AGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATT
TATTTTAAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGG
CGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCGAGCCAATCAGAGCGGC
GCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGC
GCGGCGGGCGGGAGTTCGCTGCGTTGCCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCGCTCGCGCCGCC
CGCCCCGGCTCTGACTGACCGGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCG
GGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAA
AGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGC
GTGGGGAGCGCCGCTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGG
CTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGG
GCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGC
GCGGCGGTGCGGGCTGTAACCCCCCTTGACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGCCCCGCTT
CGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAG
GTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCCTCGGGCGGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCGG
CCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTGCGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCCTTTTATGGTAATCGT
GCGAGAGGGCGCAGGGACTTCTCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCG
CGCACCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGAGGAAGGAAATGGGCGGGGA
GGGCCCTTCGTGCGTCGCGCGCGCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGG
GGGACGGCTGCCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGC
TCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTCTACAG

[0459]

[0460]

[0217] 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 86에 제시된 바와 같은 GJB2 최소 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 86과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다.

[0461]

예시적인 인간 GJB2 최소 프로모터(SEQ ID NO: 86)

AAGCTCTGAGGACCCAGAGGCCGGGCGCGCTCCGCCCCGCGGCGCCGCCCCCTCCGT
AACTTTCCAGTCTCCGAGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGTGCAGTTAAAAGGCGCC
ACGGCGGGAGACAGGT

[0462]

[0463]

[0218] 특정 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 90에 제시된 바와 같은 GDF6 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터 서열은 SEQ ID NO: 90으로 표시되는 프로모터 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 90의 서열을 포함하는 GDF6 프로모터 서열이다.

[0464]

예시적인 인간 GDF6 프로모터(SEQ ID NO: 90)

CCACAGGTAAC TCCGTCGGCGTCCACAGGGGGG CAGGAGATACCATACTGCACAGTTGTACGTCT
TCCATCTGTTTGGTGTAGAAAAATCTAACCAC TACAAGAATGCCACGGGCAC TGTGGCAGACAGA
AGCAGCGCTACGCCGCATCGCCTTT CAGCGTGCAGGCC CAGGAATGAGCGAGGCAGTGGGCGGG
AAGACAGGCACGGGAATCTGGGGACAGATAAAGGAAACTCGTGATGGGGCGAGGCTGGGCTGAA
GAGAAACAGATTGGGGTAGAGCTGCAAAGGGAGGGGTCCACTGGAAGGCGAGGGGGAGGCCGGG
AAGAGAGAGGGTGGGAAGGCAGTGTGAGATGGGAGGGCAGTGTGAGAAGAAAAGCAGGCTGGGGA
AGAGGGATTGGAATGCAGAAGGAACTTGGGGAAGGAGGAAGTCTGCAGGCGGAGGGAAAGAAG
AGAGGGGGAGCAGCTAAAGTCTGCGTCAGAAGAGGTGGGGACTGCGAGAGGAGAGGCTGGGGCC
TGCAGGGGAGCGCAGCAGCTTTTAGCATCGATCCAAACTCTAAAGACTCGTGGCCTTTGCCTGAC
CTCGAGGGTTCGGGAATAGACGCCTGTCTTTGTGGAGAGCGATACCCAACCGAGAAAATGGGGCTG
TTCCGAGCTGGGCCCTGCGCCTGGCCAGGGCGAGGCTTCTCTGGCTCCGGGCTGGCCCCTGAGG
GGCAGCACGCAGCCTGCAGCAGAGGCGCCTGCTCCAAGCTGTCTCTTGGGGGCGCCGCCGCCGCT
TCCCTCCTCCGGGGCCGCTCGCTCCCAGGAAAGTGGAGGCGGCTGGCGAGGACCGAGAGCCGGGG
CCGCGCTGCGGAGGGACCACTCCGGGAGTTTCGAGGGGGACCTGGCGCGGCGGGCCAGCCTT
TCGGGCGGCGAGCGCCCGCTTCCCCCGGTCAGCGCTTGCGGCCCGCGCCGCGCGCACCGCCCGG
CAACCCCGCGCGCTCCCGGGGGCGCTGCGTCTTCTGCCACACCGGCGCACCGGGCCCCCTC
TCCCCACACCTCCGGCCCGCACACCCGGCTCTCCTCCCACCCTCCCCACCCCTCCTCTGCCCT
CCC'TCCCCATTCCTCCCCTCCCGGCGAGGGGCGGGAGGGGGCGTGGCGGGGCCGGGTTTGTGTG
GCTGGGACCCGGCTCCTC

[0465]

[0466]

[0219] 특정 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 57에 제시된 바와 같은 인간 IGFBP2 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터 서열은 SEQ ID NO: 57로 표시되는 프로모터 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 57 내에 포함된 인간 IGFBP2 프로모터 서열이다.

[0467]

예시적인 인간 IGFBP2 프로모터 (SEQ ID NO: 57)

AAGAACTTGCCCGAGTTTACACAGCTAGTAAATGGTTGCATTAGTCAGGACAGCTAGCCTATAT
TACAATAACAACCTCTCAAATCCTAATGGCTTAAAAACAACAGAGGTTAATTTATACTCATTAG
CTGTTCAAGGCAGGAGGCTCTATTCTCTAATCCATACAGTCACTCAGGATCCAGGCTGGTGGAGA
CCCTGCCATATTGTAGCCTCACCATTTAAACATGAAGAAGATAGAAAGTGAGGAGTCATGTAGG
TTTTGTTCCGTTGCCTCAGGCTAGGAGTGACAGGTCACCTCATCTCACTCACAGCTCACTGCCCA
CAACTAGTCACCTTGTGACTGTGCGAGTTAAGCTTCTGTGTGTGAAGGAAGGAAAAGAGAATGGGA
TAAAGTGTAACATCAGCAGGCTCTACCACAGTAGTTTGAACCAAGACTTGAGCCTAGGTCATGTG
GCTTCAGAATCTTTGCTCTTAATCACACTAAACAGCCTCTGTAAGTCATCTTCCCTTCATCCAGT
GCCTAAGAATATGCAGTCCAATGCCCTCATCTTCAGAAGAACTTGAGTGAACCTCAGAGAAATTG
AGTAGAGTGCCACAGCATGCCCAAGGCCACACACCTGAGGTTGGCAGTAGGTCCCTGAGTTAGAG
TTGTTCATTTCTTGGCTCCCTGGTAGTAGTGAAAGGTAAGGTTTTGACATACTAGTTGGATGAC
CACGGGCAGGTCACTTAAATGTCTAAGCATCGTTTGACCTTGTAAGAATTAAATGAAATAGCA
CCTGTAAAAGTGTCTGCACGGACTTACTGCTGTTAGTTTTGTTCCTTTCTTCTGTTGTCACTGC
ACTTCCCTGCCGTGTACCCAGGCCATGCAGACCAGCCAGGCCTTCGACTTACAGTGCGGATAAGA
TTCCAAATCTCCACGGCTGGTTTCCATGCTTTCTTCCAGGCTTCTGAGGACCTGTGCTCTGGTT
TCTTCTATTTCTTTTCTATTACTTTTCTGTTACTCTTGAGCACACTTGCTGGAAGCAATATGCAT
CCAGTTCTCCCTCTCTTGCCTCATTACACTTTGCAGAACAACCTCCAATCCCTTCCAACCAAGTAG
TCCCTTTGAATTTCTTGTACCCCAAGGAATCTCTCTGACAGGGGTCTTTGTTAGGGTCACACCCC
AGGAGATGGTTGATTATGGCTGAGTCCAGCCTGGAATGATGGGGGTGGGGGCAGCTGGGTAGA
TGACTCAGTAAATCAAACAGAACAATGAAAGGAGGTATGCTTGTCCATCTGCATTATTGAAGAC
AGCCATAAATGGCCTTACCCAGAGCGGGTCTGTACACCTGGAGAGCTGATCTGACCTCTCCAA
GACCCCTGCAACTGAGTGTCTGGGATCTGTCTGCAACAAGTGCTCGAGATTTGTAGGTGGGG
GCCCAGAGGGAGGGGTCTGCAGACGAAGGGGCAGGTTTTGCGGGGCACTTAGGGTTCTCATAG
GTTGTAGTCACGAGCTCC

[0468]

[0469]

[0220] 특정 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 28에 제시된 바와 같은 인간 RBP7 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터 서열은 SEQ ID NO: 28로 표시되는 프로모터 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 28 내에 포함된 인간 RBP7 프로모터 서열이다.

[0470]

예시적인 인간 RBP7 프로모터 (SEQ ID NO: 28)

CCCATGGCTCTGTTAAAATCAAAGAAACATCTTTTCCAACAGCCCTTTCAAACCTCCTCATCGCAT
CTCACTGGCTGATTCACTCATTTAAACCTGCTTCTCCCTAAAGCTGATCACTGGCTAAGCTAATA
GGGTTTCCGGGATTGGTTTAGCCTGATACTAATCCAGGCTTACCTTCAGGAGCCAGACCAAACCTG
CCTATTGGCATTGCATTCCTGCACTAGGGAGGGGAGGTATGGATGGTGTGGAGTCCACCACAAGG
TCCATGCCAGTCTTTGCTGAACCAGCATCAGACTCCATCAAGCAACAGATGAGAGGTTCCATGAT
AAAGTGGCCCTCAGCAATCCCCATCCATGCTGTCTAGGAAGAACAGTGCTTGTACACAGGTTTA
GGACCTCAGTCTTGGCTGTAATCTTCTGGTTTACTTTGCCAGCACCAAACAGAAGGAAAGAAAGG
GCTCAAATTTGACCAAATAAATTATGCTTCTCCTTCCAGAGATAACCTTGAGTCCCTGTCTAGGAA
GATATTAGAATTGTAAAGAAAAAATAATTAATCTCTTATCCCTATGGCAAGTGAGTCTATGTCTA
CTTCAGCTGAAATTAAATCCTGTCCATAATAGATGACCCCTTGCTCAAGCTGGCCAGAAGCCATAC
CAACCAGCACGAAGGTTAAACTATTATAGTTTTTTTCTGTGATTTTCATTTTCAGGCCAAGTTT
TAGAACAAATAAGATTTTAAAGATAGGAAGTAAGTAAGATTTCTGCATATCCTGTTCTCTTAGTCA
GCTGAATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAGTCCCTAACTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCG
TGAGCCACCGCACCAAGCCTGGAATCTATGTCTTACAGTTATGAGAATCAACAGCTAGCTCATTA
TGGGCAAGGTGATGTCACTCTGGCTTCTCAATGAAAATGGCATTTCTCCCTTGGAAGGTCATA
GCCAGTCAGTCAGTCAGTCACGGGAGCGCAGCGGCTTCTAGGGGTGAGTGGGACCCACGCGGCC
CACCTGCTCCTCCCGCGCGCGGCCCCACCCCTGCCCCGCCCGCCTGGTTTATAG

[0471]

[0472] [0221] 특정 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 16에 제시된 바와 같은 인간 GJB6 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터 서열은 SEQ ID NO: 16으로 표시되는 프로모터 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 16 내에 포함된 인간 GJB6 프로모터 서열이다.

[0473] 예시적인 인간 GJB6 프로모터(SEQ ID NO: 16)

AAATAGCTTCCAACGTTTCCACCCACCCAGCCCTTGCACCACTCCCTGTACTGGCCCTGAGCTTT
CTAGTCTTGACTGAAAAGCGGGGAGGCAATGTGGTCTCTCCTGGTGCACTGTCCCGAGGAAGGCC
TGCTCCGCTTCCCCGAGGAGTCTTCAAAGGATGGAGGTAATTAATAAAAAACAACCCCTGTACCT
CCTCTAAGTGGTCATTAATTAATAAAGAACCTCCAGGCTCCTATAGGAGAGGTCTGTGCACCCCG
CGGGCTATGAGAAGGCTGGATCACCCAGAAAGACTGAGGATGTGTCTTGGCAAAAACACAGCCTG
CCCCCTCACACTGTCCCCACGGGTGCACTAGGGAGGAAGAGTTCCCTCGAGGGCCTGAGCAGGCG
CCCCACACCTGCACCCGTGCAGAGGGGGCTGGGCCCCGCCCTCTGCGCTCCCGAGGGAGAGCCCTA
CCCCCTGCATCCCCGGTACCCCGTTCCCTCCAAGGGCCGAAAGAGGGCCCCGCGCACTGTGCAC
TTCTTAGGGGTCCCCACCTTGCGCCCCCGCACGGGAAAAAGGTCCCCGCTCTGCGCATCCGGC
CCCGGAGGGACAGCCCCGGTCTGCACTCCTTGCTCCTCAGGGGGACGGTCCGCGCCAGCGGCT
AGTGCGCCCCGGGTAGGTGGGGGCGGGGGCTCGTTCGAGTGACAGCGCTCGCCTCCCGCAGCCCCG
CCCGAGCCGCGTCAGGGCAG

[0474]

[0475] [0222] 특정 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 40에 제시된 바와 같은 인간 PARM1 프로모터이다. 일부 양태에서, 프로모터 서열은 SEQ ID NO: 40으로 표시되는 프로모터 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 40 내에 포함된 인간 PARM1 프로모터 서열이다.

[0476] 예시적인 인간 PARM1 프로모터(SEQ ID NO: 40)

TGTACAGGAGATAGTCAGGGAATTAGTAATTTTCAAAGAGGTGACTTTGAATTCAACTTAAATA
TCATCTTCAGCTGAAACAAAGAAGGGTGCACTTATGAGGAAGTGACCAGGTAAAGCATGGCAAA
CAAAGGTAAAGTTTGTATGCGTATTTAAGTCAGAGCCCTCTCCATTGATAAGAGTTTCCAGTAA
TTTAGTGCCATCCTTTTCTTGCTATAGAGTTCTCGTCTCTATCTGAGCACGCAAAAATAACATGC
TTTCTTGCTTTCTTGAAGTTGGGCATGGCCATTGACTTGCCCTAGCCCATATTTTCTGTGAAGT
GGTCTTCAAACCTATATTTCTGCCATAGAGTCACTTACTTAACCTGCCCTATTTAAAGGGGCT
AATGCCCTGATAGAATGTGCTGCATAACTCCATCTGTGTGTGGTCCCTGCATCCATGACAACCAA
AACCCAGATGCAGAAATTGTTCTTAATCACATAGATTACCTAGAAACCGGAAGGGCCTTGAAGT
CAAAGCATTCAGAGAACATGCTGAACAAATTGAATTTGCAGTTTATCTGGCCAGGGAGGATGGA
GAGGGGATGGGCACTTGCTCTGAGTATTTTGTCTCTCATTCCAACAGAAATTACTAGATTTAC
CAAAAAATCTACAAGTGGTAGTGTGATAGAGTCAGGCAGAGGAATTGACCATAGATAAGGTGCTC
AGGACTCCTAGAGTCAGCTTCTGGTATGTGAGAAAGAAGTGAGAACAGAGCCCATGGCATATGAA
GAAGATATTACAGAAAAAGAAAGCTGCCTTCCACGCAATCATTTCTTTACAAAGGCTTGTAA
CTCCTGCAGTGCCAAGAAGCTGAATGCAGCGGCAGACATCCTGGTTTCGGGCCCCAGGAAGCTCAG
CCGGGTTTAATGTGGATGAGGGTTTAATGATGTACACGCAGAAGTGTTTGTGACAAATGAAGAAGG
TCCTCATTTCTTGGAAACATGTGCCGGTTCTCCGAGGGAACCTCTAAAGGCTGTAAGCTCATGTAG
GAAAAGCTGAGCTAGATTCTTAAGGGCAGAGATGTGCTCACATTTCTTTGCATCCCTAGTTCCTCA
GCACAGTGCAAGGCGCTGCAACATTTGCTGAACCCAGGGTCTCGTGTCTTGACTGTCCAGCAGA
GGCCGCTCTGGGCCGGGGCTCTCGGGACCTGAGGGCTGAGAGAAGGAAGGCCAGGGGGTGGCCCA
GTCATCGCCGCGGGGCCGGGTGGGAGGGGTTTGGCAGCGGCAGGCGCGGCGGCGGCGGAGG
CGGAGGCGGCCCCGGG

[0477]

[0478] [0223] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 BACE2 프로모터이다. 일부 양태에서, BACE2 프로모터는 SEQ ID NO: 92에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, BACE2 프로모터는 SEQ ID NO: 92의 핵

산 서열을 포함한다.

[0479] 예시적인 BACE2 프로모터 (SEQ ID NO: 92)

TGTGCTGCGAGGGCTTCATCTCCTAAGCACTAAATGCTAAATCCCCCTCCACGCCC
ATCGCCACTGTCTCACGGATCCTCGCAGCAGCTTCCCAATCGGTCTCCCTGTCTCCA
GCCTCACCACCCCCAACTAAGACCATTATGAAAACAGAGACAACCAAGGAGACAG
TCACCCAATGCTGTCCCTTCAGCTTGCATTATTTCTGACAAGACAGCTCTGCCATCC
ATGGAAGCCTGTGTTTGAAGATCTCTGACATAAAGGTCCCTTGCAGAGCTAGACGTG
ATTCTAAAATTGGGAACACAGGAATAAAAATCAAATCTTGAGTAGAAGTAGCTGAA
AATTGCAGTGAATCGGGGAAGCTTGGCTTCTAACTCCCCACTGTTTGAAGATGGGCT
TGTTTGTTTTTTAAAACAGCCAACATAATTAGCTGGAGGAGGTACAAAGAATTTTC
TATTCCTTGTTTCTGTAGAAATCGATGGACTTTAGCTTGTTCTAATTGTCCCCCTGCCT
TTAGTATCTAAAATAAAAATAACCCCTCGTTGCTTGCATTACTCAACGCATTTCTGCGTC
TTGGCGTCTATGGCTAAACGAGTATTAATTAGACAGTCCGCAGAGAGCTGGCTGGGG
ATAGAAGGGGAGGTGGGGGAGAAGGGCAGGGATCACAGCAGGGTGGACTCGTGGC
CCTGATTTGGGATCCTGACAGCACTTACTAGGTGGCCTGAGGGCTGGGTGCCAGGG
GAGGCAGCGGGTTCCAGTAGCATCTGACCTGCATTAGGGACAGGGGCGCGGCGGAG
GGGGCGAAGGGGGCGGGGGTGGGGGAAGGTGGCTGGGGTGAAGCCAGCTTCGC
AGCTAGCTGTGGGCAACAGAGGGAGTAAGGGGGGGCAATGAGGCTGGGGCCAGGC
GCCAGCAGCAGCCACGCCCCCACCTCCCCCGATTTTATAGGGAATAATCTCCAAAGC
TCTCGCATCCTCTCTGCCTCCTTCCACCCTCCACCCTCCAGCCTCCACTGAGACCT
CTTTAAACCACTCCCGGGCCCGGGGGATGAGGCCGGGGAACGGGCTGGACTGA
GGGCGGGGGCTCGGGGGCAGCGGACGGGAAACGCCTCGAAAGCAGCCAGACCCGG
CGACTGAAATGAGGCGGAGGAGCTTGGCGAGGGGAGGCGCAGGCTCGGAAAGGCG
CGCGAGGCTCCAGGCTCCTTCCCGATCCACCGCTCTCCTCGCTGACCTCCGAGTACC
CCCGGAAGCTCCCGCCACTGCCGGGCGAATAGACCCCCGCGGACCCCCAAGCGCGC
GGGGCCGGGGCCCTAGTTTACGGCCCTCGCTGCCCCCTTAAGGGTTCTCGAAACTTTC
CCCCCGGTATCAGATGAGCCTCGTCACATCCGTTGGCCGTGGC

[0480]

[0224] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 DBI2 프로모터이다. 일부 양태에서, DBI2 프로모터는 SEQ ID NO: 93에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, DBI2 프로모터는 SEQ ID NO: 93의 핵산 서열을 포함한다.

[0482] 예시적인 DBI2 프로모터 (SEQ ID NO: 93)

GAAGAAACCTGCATTTCTTACACTTCAGTGTACTTTCCCCATATTTAACTCCAAGATT
TTTGTTAATTTGTTTGGTTTTCTTCTCAAACAAAATTATGCTCAGACTGAAAACCC
TAGATTTGTTCCCTATTGCATCTTCAATTTCTTCCCAAACATTCCATAAAACGTGACCT
ACATTAAGTTAGCAAGTTAAGTCTGAAAGCGTCTACCTTCCCTGGGGAGGGGGAAG
GTGTAGGCAGGGCAGAGATTGTAGTCCAGCCCTCTTGCCACAAATTATGAATTAGA
GAGGAATGACTTTGCTTTTTAATGATCTCCAGAGAATTTCCATCATTTCCCTCTCTT
CACCCAGCTCCTTTGCAACCACTGCCAGAGAAGTCTTCCCTTAGCTTCTTAAACATCG
ATCCTAAACACTTCCAGACACCTGTGCTGCTCCTTTTCAGTTCCCATGGAGATTAGGC
TGTTGTAACAATCTCGAAAGACGTTCCCTCCGCTCTCCTCATCCTCTTTTCAAACCTT
TTACGATTTCCCATCTCACTCAGCATGACAGTCAAAGTCCCTGTGATGGCCAACTTC
TGCATCACCTAGCCAGTCTGCCACCGCCAAAACCTCTCCAGCCTCATCTTACACTTGT
CTCTGCTTGGAAATCTTCCCTCCCCTCCTTGAGGAACCTTCTCAAATGTACCTTCCCTC
ATACTCCCTCCTCCTTCAATTTAAACTATAAACTTCAAACTCTCTAAGCCCCATAAAGT
ACTCTATATTTAACTTATTGTATAAACTACTGTCCCTACTTGTAAGTTCCAAGATTGC
AGGGATTACCCGCTTTGTTCACTGCTGTCTGCCAAGGTCTAGAACAGTGCAAGTTA
CCCAACAGGAGTTCAATAAACAGCCATTCAATTAACAAATATTGCTGAGCACTTCG
TCCCGTCCAAGTTTGTTAAATCAAGACAAATAAGACACCGTCCCTGCCTTTAACGCA
CCAGATGGAGAAATGCACCACAGACATAAATGTGCAATACAGGCCTGACACTACGG
CCACAAGCAAGTCAAAGACAGTGCCTGCAAGTTTCAAGAGGAAGAAGCCTCGGCTTCGC
CTTTCGGGAGACCACTGCTGCTTCCACCATCACGCTGCTCATCAGGGACCATCTCC
GGGGGTCTCCTCTAGACCCCAAGGGAGGAGCGGGTCCCGCCCGCCATTCCAGGTCT
CAGAGTTTACTTGTCCAGAGATGCAACTTCCGGCTCTTTCAGGCCGGGCAAGATTTA
AGGAAAGAAAAGAAACATAAGGACCTCCGTTCTCGGTCTCCGTCCCCTCCCCTTCC
CCCGCTGCCCCACCTGTTCCCGGCGTCCCTTTCGGCTACTCCCGGCGTTTGCGCAAG
CGGTCCACAGTGGGCTCGGGCGGGGCTAGCGCCGCGGCGGGGGCTGGGCACGCCCC
TAGCGCATAGCTGGCTTCTGATTGGCTTTCC

[0483]

[0225] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 FABP3 프로모터이다. 일부 양태에서, FABP3 프로모터는 SEQ ID NO: 94에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, FABP3 프로모터는 SEQ ID NO: 94의 핵산 서열을 포함한다.

[0485] 예시적인 FABP3 프로모터(SEQ ID NO: 94)

TACCATTTCTGCCTTTACCTGATGTTGCTATCCTCCTCCTCTTGTTCCTTCCACCCA
TCCTTTCCCTCCCACATTACTCTTATCCCACCCTATTTTACAACCAGTAGCCTAGG
GAAAAGAGCATAGCTCAAAATGAGGAAGAAGGCAGGACAGGCAGTCATGGCTTAGCT
GGACTGAGCTGCAGTGCTTCTCCTTCTGTTGGGAAGGGGGTGCAGTGTCTGCTACT
GACACATCCCTCCAAGGCACTCAGCCCTGCAGGGAGCAACCTGATTCTATGACTGAC
ATCTAATCTTCACATTCACCTTGAGGAAGGCAAGAAGTGATCCCAGCCTCCAGATG
GAAAGATCAAGGCCCAGAGAAGGTCAGTGGTGGTTGGAGGCCTGAGGTCACACAGC
AGCCAAGTCTGGAGTCACTAGTCAAGGTGACCTTGACTAGCCACCCACCTCCCTT
CCCTGCCCCACCATGGCCCTGGGAGATCTGTTGTCCTGTGAGGGAAAGGGGTCCAG
GCTGGGCTGCATCTGAAGCCCCCTAGATCCAGAGACTTCATTCTTAGGCTATCTATA
AAATCCACCTTCCTTTCTTTCCAGGACCCCATACCTGCTCCCAGCATCGTCTGC
CTCAGCTAAGCCATGGGGATTGAGAGACCAGGCCTGGTGCCAGATAAACTGACCC
TGGGTGAGGGGACAGGGGCCAGAAATGGGCAGGTAGAGACTGAATACTGAAGAAG
AATCCTCTGGAGTCTGTTAGCAGAAGCAGATGGGCCTTGCTGACTATTGGCAGGCG
GACCTGGTGGTCAGACCTCAGTGATCCTCAGGGACCAGTGAATATTTAGGCTGGGG
CTGAGCATCACCTGCTCCTTTGCCCACTTATAGGGCAAAGGGGAGTCTACCAGCC
TACTACTGATGACAACTGGAAGTTTGTCTGTCTCTGCTCTGGCCCCACCTCGC
CCTCTCCCTACTTGAAGTTCTTTCTGAACCACTGACTGCCAAAGCTTGAGGGAT
TAAATAAATCATCTGGCCCAACCTCCTACCATAGAGTTGGGAACACTGAAGAAAAG
AGACTGGCCCAAGGTCACAGAGAAGGCAGGGTGAACACTGTACAGGGAGAGCCA
GTGTAGAATAATGGTTAAGCCACGCAAGCTCTAGAACCACTCTATCTGAGTGCAAT
CTGGCTGTCTGCTGGTACTTCTCTGGAACACATCTGGCCTCAGACTCCTGAGGC
CAAGACACACTCCCTGCCCTAAGACTTGTGGTTCTATGGCAGGCAGAGGCAGAAA
GAGCCCCACCATCATTCCCAGCAATGGGAAAAGTTCCAGTTGCAGATATTAGGGG
TGGGATGGGGCGGGGGTAGTCAGCAACCATAGACTTAGACCCTGAAGAGGCAAAAA
AGGAGGGCCATGTTCTTGGGTGAGCAGAGCTTCTACTCAGCTTCTTCAGCCTCTAGCT
CTTTCTGGTGTAGTAGCACATTCTCTAGTGGAGGCATCCAGATGGCAGGGAGGGT
CCAGGAAACAGCTGAACATGCTGAGCAGGCCTCCTTGTCCCGCTCCCCATGGCCC
CATGGATCATCCGGTGTCTGAGCTCATCTCATTGGCTGGCTTCTGGTTACTCATCTCT
CCTCTTCTCCATCTTCCCAGCCTGTGGTTGCCGTGGAACATAGAACAGTGACCTCAC
CATAGGATGAGGGCTGGGGAGATGCTGTTCTTGGCAGGCGCT

[0486]

[0487]

[0226] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 KLHL14 프로모터이다. 일부 양태에서, KLHL14 프로
모터는 SEQ ID NO: 95에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적
어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, KLHL14 프로모터는 SEQ ID NO: 95의
핵산 서열을 포함한다.

[0488] 예시적인 KLHL14 프로모터(SEQ ID NO: 95)

GAAACAGCAGCCATTGATGTAGCTCAGGGTTCTGTGGATCTGTCAATTTGGAGCATGT
TGGTTCTCCTGTCTCAGCTGGGCTCATTTCATGCATCTGAGTTCAGCTATTGGGCAATC
TGGGGAATGTTTTGTCCATGTGATGTGTCATCTTCTACCAGGCTAGCCTGGGCTTCAT
CACATGGTATCTGGCAGGGCTCTAAGAGGGAGAGTTGAAACACACAAGGCCTCTTG
AAGCTTAGCTCAGAATTGGCACAAGGTCGCTTCTGGCACATTCCATTGGTCAAAGC
AAGTTACAAGGCCAGCTCACATTCAAGGATTAGGTAAGTCGATTCCACTCTTGATGA
GAAGTCTGAAGGATTTGGAACAGTGTCCACCATGCAGTAATAAACTCAATAAGTAGT
AGCCATTATTATTCTGTAGAGGTTGCCAGGAAAAGTTTTATAGTGGAAGAAATCT
GAGTTTACTCTTGAGAGGTAAGTGGAATTTCTATTTGTAGAGAATGAAGGCCTCTCA
AAAAGACACAGCCTAACAATAGGTGCTGCAGTTTAAAGTGGAGCGTGTCCAGAAC
AGGCTGCCCTTTTAGGCAAGGGCTAGTGTCTTTCAGGACAGACCCAAACCCCAATA
CCAAAACAGAATAAAGTAGTGTCTTAGCATACTTTGAGATCAGACTGTTTCTGCATT
TCACAGTGCTGGGGGTGGGGGGGAGGTGTGGGGGGAAGGGAAAAGCAGCATACCA
ATGTAGTGAAATCTGGAACAACAGCCAAAAAAGTTTGCATATTGCACAGAGCAC
TTGAAGATCATAAATCTATGCATGAGAAAGATGTAGTGAAATTTGGGGGGGATTA
GAGTTTATTTTGTCTCTCTGTGAGACAGCTACTCATTCATCCAGATCACAGCTAAG
AAAAAAGCTGGTCACAGAAATTAGCAGTTTCAGCTCAGCAGCGAAGTCGCCAGCCT
GTGAAGGCAGAGAGAAATTGACTAATTAGCAATGCGCACTAAACTTGACGGTTCTT
TATAGAGAGAGAGAAGAGAGAGGGGAGAGAGAGGGGAGGGGAGGGGGGGCT
CGCTTTTCCCCTTCTTTCTTCCAAAGATGTTTGAAATCGCAGTCATTACGCTCGAC
AATTTTACAAATAGCCTTGAGCCATAATTTTGCAGTCTCTCCAGCATCCCTCCCT
GTATGGTCTCTCTCTACTGGCCAAGCACGACCGTTTCTCTCCCAACCGTGGAATTC
TATT

[0489]

[0490]

[0227] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 MMP15 프로모터이다. 일부 양태에서, MMP15 프로
모터는 SEQ ID NO: 96에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어
도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, MMP15 프로모터는 SEQ ID NO: 96의 핵

산 서열을 포함한다.

[0491] 예시적인 MMP15 프로모터 (SEQ ID NO: 96)

CCTTCCTCCTCCAGGGCCCTCTGCAGACCAGGCTGAGATGGAGGAACCTGCTAAAAT
CGATGGAGATGCTTCTAGCCTCCAGTAGGAGGCCCCAGCCATGCCTTCAACCTGGC
AGGAGGTGTAGCCACTCCTCATCCTTGGGTTGCAGGTTGGGTGCTGCTGTTGTGGTC
CTTCCAGAACTGCCAGTAGAGGGCAGCCTGGGCATCCTAATGCTTACTCTGGTTG
TTACACAAAGAAAAATATTGGGGTCACTGGCGAGCCACCCACACTACCAGAAATCTC
CACTGTAGTCCCCCTAACAAACAGCCCTTCACTTCTCTCCACTTCAGCAATTTGTA
TTTTGATGCCATTGGCCTCAGATCAGAGTGTTTTAAATCATCACGCCCTGGCTTATCC
CTGGTCGAGCCAGGACACGGGGTGCTTCAGTGGGTCTGTCACCCTCTCTCCTTGAAG
CATGTTGCTTTTATTTATTTACTTTTACTCTCACCTGCTCTGTACCAGCAGGGGCCA
CTTCAAAGCCAAGGTACAGGGTGATAACTTGTGGTCCAGCATCAGTTTTCTCCACTT
CTTTCTCCCACTCACCCCCAGCAAGGTGCCTGGGGAGACTTGAGCAGATGTTTCATTT
TGGCCTGGCCAGTGGCTGAAAGCCAGGCCTCCAATGCACTGTGACCTCTGGCTTCCC
CAGCAGCTTTCCAGAGAGGCGAGAGGGAGTCTTCATTCTCCAGGCGGGGAGACC
ACGCTTCCCTGCCTCCTCCCTCCGCGGGGGTCTGCGTTGGAGGTCACCCCCGCCCC
CTAGGCGCTGGGTTGGGAGTGACGCGGGGTGGGCTGGAGAGGTTTCTGCCGTCTGG
GAAGCGTAAACGACCGCCACCTGTGCGGCCTCGGCCGCCCGCACCTGCTTGTGAG
AAGCTGCGGCTGGGGCACCGCCCCGGTCCCCGCCGGGTCCGCGCATTTGGGAGC
ACACTGGCCCTTTAAGAGCGCGGGCGGCCGCGCGCGGG

[0492]

[0228] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 SPARC 프로모터이다. 일부 양태에서, SPARC 프로모터는 SEQ ID NO: 97에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, SPARC 프로모터는 SEQ ID NO: 97의 핵산 서열을 포함한다.

[0494] 예시적인 SPARC 프로모터 (SEQ ID NO: 97)

CAGGCTACCTCTCAGGCTGACTGAGTCATGCAGCATAGGCTGCCACGTCTCTGGGCT
GGCGGGGCGCTCATTATTCCTGGCCTCACTGCAGCTAAATTGAAGAAACGTTTGGTT
TGTGGGCCACGTCAAGGAATGTGTAAGAGCTGCCACGTTGTGCGGTCTGGGTTATTG
GGCTTTTCCCTCCTTCAGAGAAGATTTCCAGGCGTGTGGGTGGGGTTTCAAGAAGAA
AATTGATGCCTGCGTGTGAGTGTTCCTGGACCTGGACCAGCAGCGCAATATTACA
GACCCGGGGGTTGGGGCAGACTGAGCCAATCTCTGCACCGTCAAAGTTATGGATAC
AGAGCCCTGGAAAAAGGCTGAAGGATAAGATAGCTGACATTTATGAAGTGCTTCAT
TCATGTAGCAGTGGGCCAAATGCGTACTTTACACTTGAGGAAGCTGAGGCTGGAGGT
TGATAACATGCCTCAAGTCTTCTAGAGTTAAATAACTTTGACCCAGGACCCAAGCCC
AGAGTTCTGACTCAAAAACTAGGCCTCCTAAACATCCTCTTATATGAGGTTAAATTT
CATCTTCCTCTGTTTGGCCTTGGCCTGGTTGGTGGATGCTCTGCTTCGGGGACCCAGG
GCCAGATGACAATGGGTTCTTTGTGCCCTTCAGACAATGGGAAGGGCTGCCTGGGGA
AAGATACAGTAACAAGGCAACAGGCTGAGTCAGCCTCCAATGTGCTTGAACCTTCTT
AGCTTGGCAGCCTTGACATTACGCCAGCCACACAAAGGGTATATCAAGGATGATACC
ACTAGTAGCAGCTTGTCTTGTCTGTACCTCTGAACAAGAAAGAGGCTGTTCTGGGTC
ATCCCTCCAGGCCTGTCCAGCCCTGGCACTCTGTGAGTCGGTTTAGGCAGCAGCCCC
GGAACAGATGAGGCAGGCAGGGTTGGGACGTTTGGTCAGGACAGCCCACCCAGGAGG
AAAGAAATGAAAGACAGAGACAGCTTTGGCTATGGGAGAAGGAGGAGGCCGGGGG
AAGGAGGAGACAGGAGGAGGAGGAGGACCGGGGTGGAGGGGAGATAGACCCAGCC
CA

[0495]

[0229] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 TSPAN8 프로모터이다. 일부 양태에서, TSPAN8 프로모터는 SEQ ID NO: 98에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, TSPAN8 프로모터는 SEQ ID NO: 98의 핵산 서열을 포함한다.

[0496]

[0497] 예시적인 TSPAN8 프로모터 (SEQ ID NO: 98)

CCAAGGACTCTTTTTTCTAAACTTCCCTTCATCTTCTAGTTTGACGCCCTTGGTGGA
AAAGTGTCTGAGATAAGGAAAAGGCATCCTTTCAGTTCTCTGATACTATCTTGAAGC
GAGGGATGGAGAAAGGCAAAGAGAGACACAGGAGAAGCGTATCCCCTGGGAACAG
GTGTCTAGTGGAGTCCAGTAACTCACAGTCTCTCAGTTCCGTCAGCACTGTCCCTTGG
GTCGCAAATTTCTTCCATTAGCCCTTCCACCAGCTGTATTCAAATGGGGCTGGACAA
TAATTGTGGCCAGTGGCCTTGTGTTGTTTGTACTTGCAGTACTAGTATTCTCACCTGT
CTTTCTCTGACTCCTATTAGCCACTGGGATTTCAGCAGCTGGTTCAGCCAATTCTACT
CAATTCAACATTAAGTTGCAGTGGGCTAGAACTCATGGGCCGATTTAACAAGTGAAA
TTCTACCAAGATACATCAAAAATAGCAACAGGACTAGATACTCAGCTCATTTTGT
TATTGTAAATATACCAGTTGTGGCTTTAGTGCCAGTCTGATTTCATCTCTACTACAA
AATGAGGCTCTATAAAGGAAAATATTGCAACTGGAGTGAGGAATTTGAATCTTATAG
GAAGGAATTTGTCTTCTCATGAAGACTTCAGTTTACCAGAAGTATCTATTGAGGAAG
TGTTTACAAGAAAATGTGCCATTTAGCTTTATTCTAAATTTGCATAATAACTGAACCA
AACAAAAAATATAGATAGATAGATTGTTCTATCTATAGATAGATAGGGAACATTG
GCAGTAGGTGGCAGTAAGTTCCCTGAGCATATGGAGGACACAGTTAAATGCATTG
AGGTATGTGGGAAATGGTTTAAAGCAGAATTTTATGCCAACTTTTAGTAACGGAAGC
CTAACAAATGTTTGTCTTTCAAGTGAGAGAAGCAAGCAATCTGGAACATTTCATAA
GCTTATTTTCTGTATCCTTAAACATATTTATAATGAATGTATGATTTAAATAGTAAG
TTAAGTGTCTGGGGGTACTGCACACCTCCCTTGCATACAGTCAAACCTTCTTCAGGGT
GATGGGGAAGAGGAGTTATAGGCTGCCAAGCAAAATTTGCCAACTGGTCTCAGAAA
TTCATGCATTGGAGAGCGCGGATCCTTGCAACACTGACTTTAGCAGTTAACTAG
AGTGGTTGGGGATGAGTATTCT

[0498]

[0499] [0230] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 VIM 프로모터이다. 일부 양태에서, VIM 프로모터는 SEQ ID NO: 99에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, VIM 프로모터는 SEQ ID NO: 99의 핵산 서열을 포함한다.

[0500] 예시적인 VIM 프로모터 (SEQ ID NO: 99)

ATTCACAATGCATTCCCTCTGCCCACCACATTAATTATCAACTCCTTTTCTGGCATT
TACTCATCCAACGCATGGCCCCACGTAACTTTTCAGTTCCCTTTCTCCCCTACAAATA
CTCCATAATCCAGCAACCCTGGGATCCCTGAGATGATGAAGAGGACCAGTGCCCAT
CCAGGAGACATCACCGCAGCCCTGAGGAATCGGCTATGGGCACCAGCAGGGCACAG
TGCCACACCTCGCCAATGCCTTGTCCTCCTTTCCATAGTGAGTCAGTCAGCAAGCGT
GTAGAAGTGAGTTCCACACTCTCTTCTCCCATAGGGAGATCACTTTTCTCATTCTAA
GGGTTCAGGCACACTCACAAATGGTGCCATTGCTGAGCAGTGGCTTGAATAAAGGG
CTCTCAGAAAGCAAGATGTAACCTCAGAGCATAGGCTAGCCCCAGGAATGCTCTTGG
GGAATGACCTGCAGCCTCCAGTGAAAGAGAGAATAAAAGAAAGCCCCAGCAGGCG
AGCTGGGCAGTAGAGAGTCTGTAATTCACCTTGGCAAGCACCATTGCAAGAACG
AACTGGGATAAGGTAAACAAAATATTGCCTAAAAGAGGCTTGTCCAAAGAAGTCAG
AATACGCTCTTCATTACCTCTAAATTTTCAGTACACCATAAATCTAAATACTCAAAAA
AACCTGTGCCCTTTCAATCAAGGTCAATTGCACGAATTCTTTGGAAAACAGGACCT
ATGGCATTTCAGACAAATCACCGTGAACCTGTACTGTGCATTGCTGTCCTAAAA
TCCAAAGATTCTGTCTTTGTGTTACATAATTGCCTTTCATTGAACTCATTAAATCAA
ATTGGGGTTTTTAAGCAACACCTAATTAATTCTTTAACTGGCTCATCCACTGATCACT
GAGTTCTATTTTGAACTACGGACGTCGAGTTTCTCTTTACCCAGAAATTTTCAGAT
CTTGTTTAAAAAGTTGGGTGTGGTTTCATGGGGGGAGGGGGAAGAGCGAGAGGAGA
CCAGAGGGACGGGGGCGGGGACTCTGCAAGAAAAACCTTCCCGGTGCAATCGTGAT
CT

[0501]

[0502] [0231] 일부 양태에서, 내이 지지 세포 선택적 프로모터는 GFAP 프로모터이다. 일부 양태에서, GFAP 프로모터는 SEQ ID NO: 91에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, GFAP 프로모터는 SEQ ID NO: 91의 핵산 서열을 포함한다.

[0503] 예시적인 GFAP 프로모터 (SEQ ID NO: 91)

GAACATATCCTGGTGTGGAGTAGGGGACGCTGCTCTGACAGAGGCTCGGGGG
CCTGAGCTGGCTCTGTGAGCTGGGGAGGAGGCAGACAGCCAGGCCTTGTCTG
CAAGCAGACCTGGCAGCATTGGGCTGGCCGCCCCCAGGGCCTCCTCTTCATG
CCCAGTGAATGACTCACCTTGGCACAGACACAATGTTCTGGGGTGGGCACAGT
GCCTGCTTCCCGCCGCACCCAGCCCCCTCAAATGCCTTCCGAGAAGCCCAT
TGAGCAGGGGGCTTGCATTGCACCCAGCCTGACAGCCTGGCATCTTGGGAT
AAAAGCAGCACAGCCCCCTAGGGGCTGCCCTTGCTGTGTGGCGCCACCGGCG
GTGGAGAACAAGGCTCTATTACAGCTGTGCCAGGAAAGGGGATCAGGGGAT
GCCCAGGCATGGACAGTGGGTGGCAGGGGGGAGAGGAGGGCTGTCTGCTTC
CCAGAAGTCCAAGGACACAAATGGGTGAGGGGAGCTCTCCCCATAGCTGGGC
TGCGGCCCAACCCACCCCTCAGGCTATGCCAGGGGGTGTGCCAGGGGCA
CCCGGGCATCGCCAGTCTAGCCCACTCCTTCATAAAGCCCTCGCATCCCAGGA
GCGAGCAGAGCCAGAGCAGGTTGGAGAGGAGACGCATCACCTCCGCTGCTCG
C

[0504]

[0505] 표 2. 예시적인 프로모터

프로모터	SEQ ID NO
PARM1 유도체	40
GJB6 유도체	16
RBP7 유도체	28
IGFBP2 유도체	57
GDF6 유도체	90
GFAP 유도체	91

[0506]

BACE2 유도체	92
DBI2 유도체	93
FABP3 유도체	94
KLHL14 유도체	95
MMP15 유도체	96
SPARC 유도체	97
TSPAN8 유도체	98
VIM 유도체	99
GJB2 최소 프로모터	86
1. CAG 인핸서/프로모터	15
2. CAG 인핸서/프로모터	14
1. CMV/CBA 인핸서/프로모터	13
2. CMV/CBA 인핸서/프로모터	12
1. CBA 프로모터	11
2. CBA 프로모터	10

[0507]

[0508]

[0509]

인핸서

[0232] 일부 예에서, 작제물은 인핸서 서열을 포함할 수 있다. 용어 "인핸서"는 관심 단백질(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드))을 인코딩하는 핵산의 전사 수준을 증가시킬 수 있는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 인핸서 서열(일반적으로 50-1500 bp 길이)은 일반적으로 전사-관련 단백질(예를 들어, 전사 인자)에 대한 추가 결합 부위를 제공함으로써 전사 수준을 증가시킨다. 일부 양태에서, 인핸서 서열은 인트론 서열 내에서 발견된다. 프로모터 서열과 달리, 인핸서 서열은 전사 시작 부위로부터 훨씬 더 먼 거리에서(예를 들어, 프로모터와 비교하여) 작용할 수 있다. 인핸서의 비제한적인 예는 RSV 인핸서, CMV 인핸서, 및/또는 SV40 인핸서를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 18로 예시되는 CMV 인핸서를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 63으로 예시되는 CMV 인핸서를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 64로 예시되는 키메라 인트론 인핸서를 포함한다. 일부 양태에서, 인핸서 서열은 SEQ ID NO: 18로 표시되는 인핸서 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 인핸서 서열은 SEQ ID NO: 63으로 표시되는 인핸서 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 인핸서 서열은 SEQ ID NO: 64로 표시되는 인핸서 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 인핸서 서열은 SEQ ID NO: 65로 표시되는 인핸서 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, SV-40 유래된 인핸서는 SEQ ID NO: 19로 예시되는 SV-40 T 인트론 서열이다. 일부 양태에서, 인핸서 서열은 SEQ ID NO: 19로 표시되는 인핸서 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다.

[0510] [0233] 일부 예에서, 작제물은 인헨서 서열을 포함하지 않는다.

[0511] 예시적인 CMV 인헨서(SEQ ID NO: 18)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATAT
ATGGAGTTCGCGGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCG
CCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCTAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTC
AATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCACCTTGGCAGTACATCAAGTGATCATATGCCAAGT
ACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTT
ATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGG

[0512]

[0513] 예시적인 CMV 인헨서(SEQ ID NO: 63)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATAT
ATGGAGTTCGCGGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCG
CCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCTAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTC
AATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCACCTTGGCAGTACATCAAGTGATCATATGCCAAGT
ACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTT
ATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGT

[0514]

[0515] 예시적인 SV-40 합성 인트론(SEQ ID NO: 19)

GGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCCGGCT
CTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATT
AGCGCTTGTTTAAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGG
GAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTTGTGTGCGTGCGGAGCG
CCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGC
TCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCGGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGCTGCGAGGG
GAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGCGGGGGGTGAGCAGGGGTGTGGGCGCGGCGTGTG
GGCTGTAAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGG
GCTCCGTGCGGGGCGTGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGC

[0516]

CGGGCGGGGCGGGGCCCTCGGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGGGCGGCCCGGAGC
GCCGGCGGCTGTGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCCTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGC
GCAGGGACTTCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGCACCCCT
CTAGCGGGCGCGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCTTCGT
GCGTCGCGCGCCGCGTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTG
CCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCT
CTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTTCTACAG

[0517]

[0518] 예시적인 키메라 인트론(SEQ ID NO: 64)

GGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCTCGCGCCGCCCGCCCGGCT
CTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATT
AGCGCTTGTTTAAATGACGGCTGTGTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTGAGGGGCTCCGG
GAGCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTTCTACAG

[0519]

[0520] 플랭킹 비번역 영역, 5' UTR 및 3' UTR

[0521] [0234] 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 작제물은 5' UTR 또는 3' UTR과 같은 비번역 영역(UTR)을 포함할 수 있다. 유전자의 UTR은 전사되지만 번역되지는 않는다. 5' UTR은 전사 시작 부위에서 시작하여 시작 코돈까지 계속되지만 시작 코돈을 포함하지 않는다. 3' UTR은 정지 코돈 직후에 시작하여 전사 종결 신호까지 계속된다. UTR의 조절 및/또는 제어 특징은 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현을 향상시키거나 달리 조절하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 임의의 작제물, 조성물, 키트, 또는 방법에

혼입될 수 있다.

- [0522] [0235] 천연 5' UTR은 번역 개시에서 역할을 하는 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 5' UTR은 리보솜이 많은 유전자의 번역을 개시하는 과정에 관여하는 것으로 일반적으로 알려진 Kozak 서열과 같은 서열을 포함할 수 있다. Kozak 서열은 공통 서열 CCR(A/G)CCAUGG를 가지며, 여기서 R은 시작 코돈(AUG)의 상류에 있는 퓨린(A 또는 G) 3개 염기이고, 시작 코돈 뒤에 또 다른 "G"가 있다. 5' UTR은 또한 신장 인자 결합에 관여하는 이차 구조를 형성하는 것으로 알려져 있다.
- [0523] [0236] 일부 양태에서, 5' UTR은 본원에 기재된 임의의 작제물에 포함된다. 알부민, 혈청 아밀로이드 A, 아포 지단백질 A/B/E, 트랜스페린, 알파 태아단백질, 에리트로포이에틴, 및 인자 VIII의 유전자로부터의 것들을 포함하는 5' UTR의 비제한적인 예는 mRNA와 같은 핵산 분자의 발현을 향상시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0524] [0237] 일부 양태에서, 와우에서 세포에 의해 전사되는 mRNA로부터의 5' UTR은 본원에 기재된 임의의 작제물, 조성물, 키트, 및 방법에 포함될 수 있다. 일부 양태에서, 5' UTR은 내인성 GJB2 유전자좌로부터 유래되고, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, 또는 SEQ ID NO: 66으로 예시되는 내인성 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 5' UTR 서열은 SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, 또는 SEQ ID NO: 66으로 표시되는 5' UTR 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다.
- [0525] [0238] 3' UTR은 관심 유전자의 정지 코돈의 바로 3'측에서 발견된다. 일부 양태에서, 와우에서 세포에 의해 전사되는 mRNA로부터의 3' UTR은 본원에 기재된 임의의 작제물, 조성물, 키트, 및 방법에 포함될 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 내인성 GJB2 유전자좌로부터 유래되고, SEQ ID NO: 22로 예시되는 내인성 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR 서열은 SEQ ID NO: 22로 표시되는 3' UTR 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 양태에서, 3' UTR은 내인성 GJB2 유전자좌로부터 유래되고, SEQ ID NO: 67 또는 SEQ ID NO: 68로 예시되는 내인성 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR 서열은 SEQ ID NO: 67 또는 SEQ ID NO: 68로 표시되는 3' UTR 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다.
- [0526] [0239] 3' UTR은 이들에 임베딩된 아데노신 및 우리딘(RNA 형태) 또는 티미딘(DNA 형태)의 스트레치를 갖는 것으로 공지되어 있다. 이러한 AU-풍부 시그니처는 회전율이 높은 유전자에서 특히 일반적이다. 이들의 서열 특징 및 기능적 특성에 기초하여, AU-풍부 요소(ARE)는 3개의 부류로 분리될 수 있다(Chen et al., Mol. Cell Biol. 15:5777-5788, 1995; Chen et al., Mol. Cell Biol. 15:2010-2018, 1995, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다): 클래스 I ARE는 U-풍부 영역 내에 AUUUA 모티프의 여러 분산된 카피를 함유한다. 예를 들어, c-Myc 및 MyoD mRNA는 클래스 I ARE를 포함한다. 클래스 II ARE는 2개 이상의 중첩되는 UUAUUUA(U/A) (U/A) 구량체를 갖는다. GM-CSF 및 TNF-알파 mRNA는 클래스 II ARE를 함유하는 예이다. 클래스 III ARE는 잘 정의되어 있지 않다. 이러한 U-풍부 영역은 AUUUA 모티프를 함유하지 않으며, 이러한 부류의 2개의 잘 연구된 예는 c-Jun 및 미오게닌 mRNA이다.
- [0527] [0240] ARE에 결합하는 대부분의 단백질은 메신저를 불안정화시키는 것으로 알려져 있는 반면, ELAV 패밀리의 구성원, 가장 특히 HuR은 mRNA의 안정성을 증가시키는 것으로 문서화되어 있다. HuR은 세 부류 모두의 ARE에 결합한다. 핵산 분자의 3' UTR 내로 HuR 특이적 결합 부위를 조작하면 HuR 결합 및 이에 따라 생체내 메시지의 안정화가 유도될 것이다.
- [0528] [0241] 일부 양태에서, 3' UTR ARE의 도입, 제거, 또는 변형은 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 mRNA의 안정성을 조절하는데 사용될 수 있다. 다른 양태에서, ARE는 세포내 안정성을 증가시키고 이에 따라 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)의 번역 및 생산을 증가시키기 위해 제거되거나 돌연변이될 수 있다.
- [0529] [0242] 다른 양태에서, 비-ARE 서열은 5' 또는 3' UTR에 혼입될 수 있다. 일부 양태에서, 인트론 또는 인트론 서열의 일부는 본원에 제공된 임의의 작제물, 조성물, 키트, 및 방법에서 폴리뉴클레오티드의 플랭킹 영역에 혼입될 수 있다. 인트론 서열의 혼입은 단백질 생산 뿐만 아니라 mRNA 수준을 증가시킬 수 있다.

[0530] 예시적인 5' UTR 서열(SEQ ID NO: 20)

GTTGCGGCCCCGAGCGCCCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCCGGCC
CAGGACCCGCCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACCCCGCCCCGG
CCCCGCGCGCTTCCTCCCGACGCAGAGCAAACCGCCAGAGTAGAAG

[0531]

[0532] 예시적인 5' UTR 서열(SEQ ID NO: 21)

TTTAGGACCCCTTGTTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCTCAGGACGGTTCCAT
CAGTGCTTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAG
CTGCTGAGAGCTGGGTTCCTGCGCCATGCACCTGGGACTGCCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCC
CAGAGTAGAAG

[0533]

[0534] 예시적인 5' UTR 서열(SEQ ID NO: 66)

GTTGCGGCCCCGAGCGCCCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCCGGCC
CAGGACCCGCCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACCCCGCCCCGG
CCCCGCGCGCTTCCTCCCGACGCAGTTTAGGACCCCTTGTTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGA
GACCCGCGTCTCAGGACGGTTCATCAGTGCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGC
CCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCCTGCGCCATGCACCTGGGACT
GCCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCAGAGTAGAAG

[0535]

[0536] 예시적인 3' UTR 서열(SEQ ID NO: 22)

CGCATTTGCCAGTTGTTAGATTAAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAG
CTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTTGA
AACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCCTCTGCTCCCTTAAAGCCTC
AAAACAAAGGCCATAATCTATGCCTGTCTTAATTTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACC
CCAGGCTGTTAGGGTTATTTGGTGTAAAGTACTTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTG
TTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTTCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTG
TCCTCTGGGGTTCTTTTGGCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTCAATTTGC
TTTGGAAGTTTAAATCTCTAACAGTGGAACAAAGTTACCAGTGCCCTTAAACTCTGTACACTTTT
GGAAGTGAAAACTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGTATGTAAAGATGTCTGGATACCATTTATAT
GTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTTCGCTACTATGATTT
AATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACCTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTAT
TCATTTGTGGTCATAGCACCTAACAAACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCT
AGTGATGGCTTATGATAGCAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAAATTTTGTGTAAGAAAT
ACAGACTGGATGTACCACCAACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTC
CATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATTTTATTG
ACACAGTACCATTAAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGAGAGGTTTCTGTCTGTTAAAA
ACAGATTTGGAAGAGCTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAG
TTTGTTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTAAAGTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAA
GAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGC
CATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAATGGTACTCCACATATTTCACTGAGGGTAAGTATTTTC
CTGTTGTCAAGAAATAGCATTTGTAAGCATTTTGTAAATAATAAGAAATAGCTTTAATGATATGCT
TGTAACATAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAACATTAAAAATAATCTCTATAAT
AA

[0537]

[0538] 예시적인 3' UTR 서열(SEQ ID NO: 67)

GAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCAT
TTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAA
CTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCT
GTCTTAATTTTCTTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCAGGCTGTTAGGGGTTATTGGTGT
AAGGTACTTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAA

[0539]

AAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCTCCTGGGGTTCTTTTGGCCAAAC
TTTCCCAACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTTCATTTGCTTTGGAAGTTTAAATCTCTAACAGT
GGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACCTCTGTTACACTTTTGGGAAGTGAAGAACTTTGTAGTATGAT
AGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTTATATGTTCCCTGTTTCAGAGGCTCAGA
TTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTCGCTACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTA
TGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTCAATTGTGGTCATAGCACCTAACAA
CATTTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGG
CCTCATGTCAAATATTTAGATGTAAATTTGTGTAAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCAACTAC
TACCTGTAATGACAGGCCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGA
AAGAACGCTGATTTAAAGAGGTTCGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGA
CAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTA
AAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTTGTCTACTTCAAAGTTTGTGTTGCTTACCCCTTCAGCCTC
CAATTTTAAAGTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAA
TATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAA
AAATGGTACTCCACATATTTAGTGAGGGTAAGTATTTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAA
AGCATTTTGTAAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAACTAAAATAATTTTGTAAATGT
ATCAAATACATTTAAACATTTAAATATAATCTCTATAATAA

[0540]

[0541] 예시적인 3' UTR 서열(SEQ ID NO: 68)

CGCATTGCCAGTTGTTAGATTAAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAG
CTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTGA
AACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACCTCAGATGCCACAATGGAGCCTCTGCTCCCTAAAGCCTC
AAAACAAAGGCCCTAATTCATGCTGTCTTAATTTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACC
CCAGGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAGGTACTTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTG
TTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTG
TCTTCTGGGGTTCTTTTGGCCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTTCATTTGC
TTTGGGAAGTTTAAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTT
GGAAGTGAAAACCTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTCTGGATACCATTATAT
GTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTTCGCTACTATGATTT
AATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACCTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTAT
TCATTTGTGGTCATAGCACCTAACACATTTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCT
AGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAAT
ACAGACTGGATGTACCACCAACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTC
CATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAGAAGCGCTGATTTAAAGAGGTTCGCTTGGGAATTTTATTG

[0542]

ACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAAA
ACAGATTTGGAAGAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAG
TTTGTTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTAAAGTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAA
GAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGC
CATTATGCTTGAC

[0543]

[0544] 예시적인 3' UTR 서열(SEQ ID NO: 69)

GAGCTCAGTGTGAGTTCTACCATTTGCCAAACTCGAGCAGTGAATTCTACCAGTGCCATAGGATCC
AGTGTGAGTTCTACCATTTGCCAAAGGTACCCAGTGAATTCTACCAGTGCCATAGTTAACCGCATT
GCCAGTTGTTAGATTAAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCA
AGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCC
TGTTAGGCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCCTCTGCTCCCTTAAAGCCTCAAAACA
AAGGCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTTCTTTCACTTAAGTTAGTTTCACTGAGACCCAGGC
TGTTAGGGGTTATGGTGTAAAGTACTTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTT
TCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCTCC
TGGGGTCTCTTTTGGCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATGGTTCTTTTCATTTGCTTTGGA
AGTTTTTAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTGGGAAGT
GAAACCTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCC
CCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTCGCTACTATGATTTAATTTG
AAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACCTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTCAATTG
TGGTCATAGCACCTAACACATTTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGAT
GGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGAC
TGGATGTACCACCAACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGAC
TGTTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATTTTATGACACAG
TACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAAAACAGAT
TTGGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAGTTTGT
TGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTAAAGTGAATAATAGCTAATAACATGTGAAAGAATAG
AAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTAT
GCTTGAC

[0545]

[0546] *microRNA* 조절 표적 부위(miRTS)

[0243] 일부 양태에서, 본 개시는 세포(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 유모 세포)에서 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절(예를 들어, 감소)하는데 사용될 수 있는 *microRNA* 조절 표적 부위(miRTS)를 포함하는 작제물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 작제물은 일부 세포(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 유모 세포)에서 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현과 관련된 감소된 독성을 제공한다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물은 *microRNA* 조절 표적 부위(miRTS)를 포함한다. miRTS를 포함하는 예시적인 폴리뉴클레오티드 작제물은 도 2f에 제공된다. 일부 양태에서, UTR은 miRTS를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRTS를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 5' UTR은 miRTS를 포함할 수 있다.

[0244] 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현은 *microRNA*를 발현하는 세포에서 감소, 억제, 저해, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드는 *microRNA*를 발현하지 않는 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현과 관련된 독성은 *microRNA*를 발현하는 세포에서 감소, 억제, 저해, 또는 제거된다.

[0245] 일부 양태에서, 본 개시는 세포(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 유모 세포)에서 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 발현을 조절(예를 들어, 감소)하는데 사용될 수 있는 *microRNA* 조절 표적 부위(miRTS)를 포함하는 작제물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 작제물은 일부 세포(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 유모 세포)에서 폴리펩티드의 발현과 관련된 감소된 독성을 제공한다. 일부 양태에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 작제물은 *microRNA* 조절 표적 부위(miRTS)를 포함한다. miRTS를 포함하는 예시적인 폴리뉴클레오티드 작제물은 도 2f에 제공된다. 일부 양태에서, UTR은 miRTS를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRTS를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 5' UTR은 miRTS를 포함할 수 있다.

[0246] 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현은 *microRNA*를 발현하는 세포(예를 들어, 유모 세포)에서 감소, 억제, 저해, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드는 *microRNA*를 발현하지 않는 세포(예를 들어, 지지 세포)에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현과 관련된 독성은 *microRNA*를 발현하는 세포에서

감소, 억제, 저해, 또는 제거된다.

- [0551] [0247] 일부 양태에서, miRTS는 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 발현되는 특이적 microRNA이다. 일부 양태에서, miRTS는 내이 유모 세포에서 발현되는 특이적 microRNA이다. 일부 양태에서, miRTS는 나선 신경절 세포에서 발현되는 특이적 microRNA이다. 일부 양태에서, miRTS는 측면 지지 세포에서 발현되는 특이적 microRNA이다. 일부 양태에서, miRTS는 기저막 세포에서 발현되는 특이적 microRNA이다. 일부 양태에서, miRTS는 내측 지지 세포에서 발현되는 특이적 microRNA이다. 일부 양태에서, miRTS는 나선 윤부 세포에서 발현되는 특이적 microRNA이다.
- [0552] [0248] 일부 양태에서, miRTS는 인간 miRNA-182, miRNA-183, miRNA-194, miRNA-140, miRNA-18a, miRNA-99a, miRNA-30b, miRNA-15a 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, miRTS는 인간 miRNA-182 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 miRNA-182 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 하나 초과 의 miRNA-182 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-182 표적 서열은 UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRNA-182 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 하나 초과 의 miRNA-182 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-182 표적 서열은 3' UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78의 핵산 서열을 포함한다.
- [0553] [0249] 일부 양태에서, miRTS는 인간 miRNA-183 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 miRNA-183 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 하나 초과 의 miRNA-183 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-183 표적 서열은 UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRNA-183 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 하나 초과 의 miRNA-183 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-183 표적 서열은 3' UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79의 핵산 서열을 포함한다.
- [0554] [0250] 일부 양태에서, miRTS는 인간 miRNA-194 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 miRNA-194 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 하나 초과 의 miRNA-194 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-194 표적 서열은 UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRNA-194 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 하나 초과 의 miRNA-194 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-194 표적 서열은 3' UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, miRNA-194 표적 서열은 SEQ ID NO: 1에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-194 표적 서열은 SEQ ID NO: 1의 핵산 서열을 포함한다.
- [0555] [0251] 일부 양태에서, miRTS는 인간 miRNA-140 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 miRNA-140 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 하나 초과 의 miRNA-140 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-140 표적 서열은 UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRNA-140 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 하나 초과 의 miRNA-140 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-140 표적 서열은 3' UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, miRNA-140 표적 서열은 SEQ ID NO: 2에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-140 표적 서열은 SEQ ID NO: 2의 핵산 서열을 포함한다.
- [0556] [0252] 일부 양태에서, miRTS는 인간 miRNA-18a 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 miRNA-18a 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 하나 초과 의 miRNA-18a 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-18a 표적 서열은 UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRNA-18a 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 하나 초과 의 miRNA-18a 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 의 miRNA-18a 표적 서열은 3' UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, miRNA-18a 표적 서열은 SEQ ID NO: 3에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을

포함한다. 일부 양태에서, miRNA-18a 표적 서열은 SEQ ID NO: 3의 핵산 서열을 포함한다.

[0557]

[0253] 일부 양태에서, miRTS는 인간 miRNA-99a 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 miRNA-99a 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 하나 초과 miRNA-99a 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 miRNA-99a 표적 서열은 UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRNA-99a 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 하나 초과 miRNA-99a 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 miRNA-99a 표적 서열은 3' UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4의 핵산 서열을 포함한다.

[0558]

[0254] 일부 양태에서, miRTS는 인간 miRNA-30b 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 miRNA-30b 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 하나 초과 miRNA-30b 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 miRNA-30b 표적 서열은 UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRNA-30b 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 하나 초과 miRNA-30b 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 miRNA-30b 표적 서열은 3' UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5의 핵산 서열을 포함한다.

[0559]

[0255] 일부 양태에서, miRTS는 인간 miRNA-15a 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 miRNA-15a 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 하나 초과 miRNA-15a 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 miRNA-15a 표적 서열은 UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 miRNA-15a 표적 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 3' UTR은 하나 초과 miRNA-15a 표적 서열을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 초과 miRNA-15a 표적 서열은 3' UTR의 다수의 위치에 분산될 수 있다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6의 핵산 서열을 포함한다.

[0560]

[0256] 일부 양태에서, miRTS는 내이의 특정 세포에서 발현되는 miRNA에 대한 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, miRTS는 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 운부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 발현되는 miRNA에 대한 표적 서열일 수 있다.

[0561]

[0257] 일부 양태에서, miRTS는 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA에 대한 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 내이 유모 세포에서 폴리캡티드(예를 들어, 치료적 폴리캡티드, Connexin 26 폴리캡티드)의 발현을 감소, 억제, 저해, 또는 제거한다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-194, miR-140, miR-18a, miR-99a, miR-30b, miR-15a, miR182, 또는 miR-183이다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-194이다. 일부 양태에서, miRNA-194 표적 서열은 SEQ ID NO: 1에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-194 표적 서열은 SEQ ID NO: 1의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-140이다. 일부 양태에서, miRNA-140 표적 서열은 SEQ ID NO: 2에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-140 표적 서열은 SEQ ID NO: 2의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-18a이다. 일부 양태에서, miRNA-18a 표적 서열은 SEQ ID NO: 3에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-18a 표적 서열은 SEQ ID NO: 3의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-99a이다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-30b이다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-15a이다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6에 대해 적

어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-182이다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 내이 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-183이다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79의 핵산 서열을 포함한다.

[0562] [0258] 일부 양태에서, miRTS는 나선 신경절 세포에서 발현되는 miRNA에 대한 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, 나선 신경절 세포에서 발현되는 miRNA는 나선 신경절 세포에서 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현을 감소, 억제, 저해, 또는 제거한다. 일부 양태에서, 나선 신경절 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-194, miR-18a, miR-99a, miR-30b, miR-15a, miR182, 또는 miR-183이다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-194이다. 일부 양태에서, miRNA-194 표적 서열은 SEQ ID NO: 1에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-194 표적 서열은 SEQ ID NO: 1의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-18a이다. 일부 양태에서, miRNA-18a 표적 서열은 SEQ ID NO: 3에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-18a 표적 서열은 SEQ ID NO: 3의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-99a이다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-30b이다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-15a이다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-182이다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-183이다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79의 핵산 서열을 포함한다.

[0563] [0259] 일부 양태에서, miRTS는 기저막 세포에서 발현되는 miRNA에 대한 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, 기저막 세포에서 발현되는 miRNA는 기저막 세포에서 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현을 감소, 억제, 저해, 또는 제거한다. 일부 양태에서, 기저막 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-99a, miR-30b, 및 miR-15a이다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-99a이다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-30b이다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-15a이다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6의 핵산 서열을 포함한다.

[0564] [0260] 일부 양태에서, miRTS는 측면 지지 세포에서 발현되는 miRNA에 대한 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, 측면 지지 세포에서 발현되는 miRNA는 측면 지지 세포에서 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드,

Connexin 26 폴리펩티드)의 발현을 감소, 억제, 저해, 또는 제거한다. 일부 양태에서, 측면 지지 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-99a, miR-30b, 및 miR-15a이다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-99a이다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-99a 표적 서열은 SEQ ID NO: 4의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-30b이다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-30b 표적 서열은 SEQ ID NO: 5의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-15a이다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-15a 표적 서열은 SEQ ID NO: 6의 핵산 서열을 포함한다.

[0565] [0261] 일부 양태에서, miRTS는 내측 지지 세포에서 발현되는 miRNA에 대한 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, 내측 지지 세포에서 발현되는 miRNA는 내측 지지 세포에서 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현을 감소, 억제, 저해, 또는 제거한다. 일부 양태에서, 내측 지지 세포에서 발현되는 miRNA는 miR182 및 miR-183이다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-182이다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-183이다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79의 핵산 서열을 포함한다.

[0566] [0262] 일부 양태에서, miRTS는 나선 운부 세포에서 발현되는 miRNA에 대한 표적 서열일 수 있다. 일부 양태에서, 나선 운부 세포에서 발현되는 miRNA는 나선 운부 세포에서 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현을 감소, 억제, 저해, 또는 제거한다. 일부 양태에서, 나선 운부 세포에서 발현되는 miRNA는 miR182 및 miR-183이다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-182이다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-182 표적 서열은 SEQ ID NO: 78의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 귀 유모 세포에서 발현되는 miRNA는 miR-183이다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-183 표적 서열은 SEQ ID NO: 79의 핵산 서열을 포함한다.

[0567] [0263] 일부 양태에서, UTR에 포함된 비-내인성 조절 영역은 다수의 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR은 적어도 하나의 miRNA-182 표적 부위 및 적어도 하나의 miRNA-183 표적 부위를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, UTR에 포함된 비-내인성 조절 영역은 불안정화 도메인이고, SEQ ID NO: 80에 의해 예시된다. 일부 양태에서, UTR은 SEQ ID NO: 80에 의해 예시되는 비-내인성 조절 영역과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0568] **miRNA-182 표적 서열(SEQ ID NO: 78)**

[0569] AGTGTGAGTTCTACCATTTGCCAA

[0570] **miRNA-183 표적 서열(SEQ ID NO: 79)**

[0571] AGTGAATTCTACAGTGCCATA

[0572] **miRNA-194 표적 서열(SEQ ID NO: 1)**

[0573] TCCACATGGAGTTGCTGTTACA

- [0574]miRNA-140 표적 서열(SEQ ID NO: 2)
CCGTGGTTCTACCCTGTGGTA
- [0575]
- [0576]miRNA-18a 표적 서열(SEQ ID NO: 3)
CTATCTGCACTAGATGCACCTTA
- [0577]
- [0578]miRNA-99a 표적 서열(SEQ ID NO: 4)
CACAAGATCGGATCTACGGGTT
- [0579]
- [0580]miRNA-30b 표적 서열(SEQ ID NO: 5)
CTGAGTGTAGGATGTTTACA
- [0581]
- [0582]miRNA-15a 표적 서열(SEQ ID NO: 6)
CACAAACCATTATGTGCTGCTA
- [0583]
- [0584]예시적인 mRNA 불안정화 도메인 서열(SEQ ID NO: 80)
GAGCTCAGTGTGAGTTCTACCATTGCCAAACTCGAGCAGTGAATTCTACCAGTGCCA
TAGGATCCAGTGTGAGTTCTACCATTGCCAAAGGTACCCAGTGAATTCTACCAGTGC
CATAGTTAAC
- [0585]

[0586] 표 3. 예시적인 microRNA 조절 표적 부위

microRNA 조절 표적 부위	SEQ ID NO
miRNA-182 표적 서열	78
miRNA-183 표적 서열	79
miRNA-194 표적 서열	1
miRNA-140 표적 서열	2
miRNA-18a 표적 서열	3
miRNA-99a 표적 서열	4
miRNA-30b 표적 서열	5
miRNA-15a 표적 서열	6

- [0587]
- [0588] 내부 리보솜 진입 부위(IRES)

- [0589][0264] 일부 양태에서, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 작
체물은 내부 리보솜 진입 부위(IRES)를 포함할 수 있다. IRES는 IRES가 위치한 곳으로부터 바로 하류에 mRNA를
갖는 임의의 위치로부터 번역 개시가 일어나도록 하는 복잡한 이차 구조를 형성한다(예를 들어, 문헌[Pelletier
and Sonenberg, Mol. Cell. Biol. 8(3):1103-1112, 1988] 참조).
- [0590][0265] 예를 들어, 구제역 바이러스(FMDV), 뇌심근염 바이러스(EMCV), 인간 리노바이러스(HRV), 귀뚜라미 마
비 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), A형 간염 바이러스(HAV), C형 간염 바이러스(HCV), 및 폴리오바이
러스(PV)로부터의 것들을 포함하는 당업자에게 공지된 여러 IRES 서열이 존재한다. 예를 들어, 문헌[Alberts,
Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 2002; and Hellen et al., Genes Dev. 15(13):1593-612,
2001]을 참조하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0591] [0266] 일부 양태에서, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 작제물에 혼입되는 IRES 서열은 구제역 바이러스(FMDV) 2A 서열이다. 구제역 바이러스 2A 서열은 폴리단백질의 절단을 매개하는 것으로 밝혀진 작은 펩티드(대략 18개 아미노산 길이)이다(Ryan, MD et al., EMBO 4:928-933, 1994; Mattion et al., J Virology 70:8124-8127, 1996; Furler et al., Gene Therapy 8:864-873, 2001; and Halpin et al., Plant Journal 4:453-459, 1999, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다). 2A 서열의 절단 활성은 플라스미드 및 유전자 요법 작제물(AAV 및 레트로바이러스)을 포함하는 인공 시스템에서 이전에 입증되었다(Ryan et al., EMBO 4:928-933, 1994; Mattion et al., J Virology 70:8124-8127, 1996; Furler et al., Gene Therapy 8:864-873, 2001; and Halpin et al., Plant Journal 4:453-459, 1999; de Felipe et al., Gene Therapy 6:198-208, 1999; de Felipe et al., Human Gene Therapy 11: 1921-1931, 2000; and Klump et al., Gene Therapy 8:811-817, 2001, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다).

[0592] **스플라이스 부위**

[0593] [0267] 일부 양태에서, 본원에 제공된 임의의 작제물은 전사 동안 발생하는 RNA 처리 동안 기능적인 스플라이스 공여자 및/또는 스플라이스 수용자 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 스플라이스 부위는 트랜스-스플라이싱에 관여한다.

[0594] **예시적인 스플라이스 공여자 인트론(SEQ ID NO: SEQ ID NO: 23)**

[0595] GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTCGAGACAGAG
AAGACTCTTGCGTTTCT

[0596] **예시적인 스플라이스 수용자 인트론(SEQ ID NO: SEQ ID NO: 24)**

[0597] GATAGGCACCTATGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAG

[0598] **폴리아데닐화 서열**

[0599] [0268] 일부 양태에서, 본원에 제공된 작제물은 폴리아데닐화(poly(A)) 신호 서열을 포함할 수 있다. 대부분의 초기 진핵생물 mRNA는 이들의 3' 말단에 poly(A) 꼬리를 가지며, 이는 일차 전사체의 절단 및 poly(A) 신호 서열에 의해 구동되는 커플링된 폴리아데닐화 반응을 포함하는 복잡한 과정 동안 첨가된다(예를 들어, 문헌 [Proudfoot et al., Cell 108:501-512, 2002] 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). poly(A) 꼬리는 mRNA 안정성 및 전달성을 부여한다(Molecular Biology of the Cell, Third Edition by B. Alberts et al., Garland Publishing, 1994, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 일부 양태에서, poly(A) 신호 서열은 코딩 서열의 3'측에 위치한다.

[0600] [0269] 본원에서 사용되는 "폴리아데닐화"는 메신저 RNA 분자에 대한 폴리아데닐릴 모이어티 또는 이의 변형된 변이체의 공유 결합을 지칭한다. 진핵 유기체에서, 대부분의 메신저 RNA(mRNA) 분자는 3' 말단에서 폴리아데닐화된다. 3' poly(A) 꼬리는 효소인 폴리아데닐레이트 폴리머라제의 작용을 통해 pre-mRNA에 첨가된 아데닌 뉴클레오타이드(예를 들어, 50, 60, 70, 100, 200, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 또는 5000개)의 긴 서열이다. 일부 양태에서, poly(A) 꼬리는 특정 서열, 예를 들어, 폴리아데닐화(또는 poly(A)) 신호를 함유하는 전사체 상에 첨가된다. poly(A) 꼬리 및 결합된 단백질은 엑소뉴클레아제에 의한 분해로부터 mRNA를 보호하는데 도움이 된다. 폴리아데닐화는 또한 전사 종결, 핵으로부터 mRNA의 유출, 및 번역에서 역할을 한다. 폴리아데닐화는 전형적으로 DNA의 RNA로의 전사 직후 핵에서 발생하지만, 나중에 세포질에서도 발생할 수 있다. 전사가 종결된 후, mRNA 사슬은 RNA 폴리머라제와 관련된 엔도뉴클레아제 복합체의 작용을 통해 절단된다. 절단 부위는 일반적으로 절단 부위 근처에 염기 서열 AAUAAA의 존재를 특징으로 한다. mRNA가 절단된 후, 아데노신 잔기는 절단 부위에서 유리 3' 말단에 첨가된다.

[0601] [0270] 본원에서 사용되는 "poly(A) 신호 서열" 또는 "폴리아데닐화 신호 서열"은 mRNA의 엔도뉴클레아제 절단 및 절단된 mRNA의 3' 말단에 일련의 아데노신의 첨가를 유발하는 서열이다.

[0602] [0271] 소 성장 호르몬(bGH)(Woychik et al., Proc. Natl. Acad. Sci. US.A. 81(13):3944-3948, 1984; 미국 특허 번호 5,122,458, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다), 마우스-β-글로빈, 마우스-α-글로빈(Orkin et al., EMBO J 4(2):453-456, 1985; Thein et al., Blood 71(2):313-319, 1988, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다), 인간 콜라겐, 폴리오마 바이러스(Batt et al., Mol. Cell Biol. 15(9):4783-4790, 1995, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다), 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 유전자(HSV TK), IgG 중쇄

유전자 폴리아데닐화 신호(US 2006/0040354, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다), 인간 성장 호르몬(hGH)(Szymanski et al., Mol. Therapy 15(7):1340-1347, 2007, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다), SV40 poly(A) 부위, 예를 들어, SV40 후기 및 초기 poly(A) 부위를 포함하는 그룹(Schek et al., Mol. Cell Biol. 12(12):5386-5393, 1992, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다)으로부터 유래된 것들을 포함하여, 사용될 수 있는 여러 poly(A) 신호 서열이 있다.

[0603] [0272] poly(A) 신호 서열은 AATAAA일 수 있다. AATAAA 서열은 ATTAAG, AGTAAA, CATAAA, TATAAA, GATAAA, ACTAAA, AATATA, AAGAAA, AATAAT, AAAAAA, AATGAA, AATCAA, AACAAA, AATCAA, AATAAC, AATAGA, AATTAA, 또는 AATAAG를 포함하는 AATAAA와 상동성을 갖고 폴리아데닐화를 신호전달할 수 있는 다른 핵사뉴클레오티드 서열로 치환될 수 있다(예를 들어, WO 06/12414, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다).

[0604] [0273] 일부 양태에서, poly(A) 신호 서열은 합성 폴리아데닐화 부위일 수 있다(예를 들어, 문헌[Levitt et al., Genes Dev. 3(7):1019-1025, 1989, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다]에 기반한 Promega의 pCl-neo 발현 작제물 참조). 일부 양태에서, poly(A) 신호 서열은 가용성 뉴로필린-1(sNRP)(AAATAAAATACGAAATG; SEQ ID NO: 89)의 폴리아데닐화 신호이다(예를 들어, WO 05/073384 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 일부 양태에서, poly(A) 신호 서열은 SV40 poly(A) 부위를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 양태에서, poly(A) 신호는 SEQ ID NO: 25를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 양태에서, poly(A) 신호 서열은 bGHpA를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 양태에서, poly(A) 신호는 SEQ ID NO: 26을 포함하거나 이로 구성된다. poly(A) 신호 서열의 추가 예는 당 분야에 공지되어 있다. 일부 양태에서, poly(A) 서열은 SEQ ID NO: 25로 표시되는 poly(A) 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다.

[0605] **예시적인 bGH poly(A) 신호 서열(SEQ ID NO: 25)**

```
CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCCTGGAA
GGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCTTAATAAAATGAGGAAATTCATCGCATTTGTCTGAGTAGGTG
TCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTTGGGAAGACAATAGCA
GGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGG
```

[0606]

[0607] **예시적인 SV40 poly(A) 신호 서열(SEQ ID NO: 26)**

```
AACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTACAAATAA
AGCATTTTCTTCACTGCATTTCTAGTTGTGGTTTGTCCAACTCATCAATGTATCTTA
```

[0608]

[0609] **추가 서열**

[0610] [0274] 일부 양태에서, 본 개시의 작제물은 하나 이상의 충전제 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 충전제 서열은 조절 요소로서 기능하여 작제물 발현을 변경할 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 충전제 서열은 대상체로의 투여를 위해 제조되기 전에 완전히 제거되지 않을 수 있다. 일부 양태에서, 충전제 서열은 링커 서열로서의 역할, 조절 영역으로서의 역할, 또는 안정화 영역으로서의 역할을 포함하는 기능적 역할을 가질 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 충전제 서열은 이들의 요망되는 기능을 유지하면서 일차 서열에서 상당히 다양할 수 있다. 일부 양태에서, 작제물은 충전제 서열의 임의의 조합을 함유할 수 있고, 조절 서열로서 기능할 수 있는 예시적인 충전제 서열은 SEQ ID NO: 128 또는 129로 표시된다.

[0611] [0275] 일부 양태에서, 본 개시의 작제물은 T2A 요소 또는 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시의 작제물은 하나 이상의 클로닝 서열을 포함할 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 클로닝 부위는 대상체로의 투여를 위해 제조되기 전에 완전히 제거되지 않을 수 있다. 일부 양태에서, 클로닝 부위는 링커 서열로서의 역할, Kozak 부위의 일부로서의 역할, 또는 정지 코돈을 인코딩하는 부위로서의 역할을 포함하는 기능적 역할을 가질 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 클로닝 부위는 이들의 요망되는 기능을 유지하면서 일차 서열에서 상당히 다양할 수 있다. 일부 양태에서, 작제물은 클로닝 부위의 임의의 조합을 함유할 수 있고, 예시적인 클로닝 부위는 SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 또는 85로 표시된다. 일부 양태에서, 작제물은 5 개 미만의 뉴클레오티드 길이의 추가적인 클로닝 부위를 함유할 수 있다.

[0612] 예시적인 조절 서열 C3(SEQ ID NO: 128)

CTTCTTCTGGAGTCTTTTCTGGAATAATTCTGGGAGTGGGCTCAGCCTGCGGGAGAGTAACATTT
TTATAACTTGATAGATGTAGCTGAGATGCCTCCCAGAGGGGAGACCCGCCTCTCCTCCGGCAGCT
GTGCACGTAGGCTTGTTCCAGCAGCCTGGCCAGGGTGGTCCACCTGGTGTTCATCTTCTTT
CCCCGAGCGCTGACTCCTGCGCGTCTCTTGGAAGACTCTTGACAGGACGGGTGTTTTATGGGT
GTGATTCAAGTGTCTCTTGATCAGTTCAATGTGGTGGTGTCAATCAACCTTGTAGCGTTAGC
AAAATTTGCTCAAGTCATTCGCAGGAATGTCTGTGTCTTGCTTCCAAGAAAGCTGTAAGTGCC
GGCAACAGGCCAAGCAGCTCACAAACCTGACCACAAGCCTGTGAGTAATTGTGGGGCAGCACTTA
GCAGTCTTTTATTTTCGACTTATTAAAGTCTCATCTTGGCCTCACCTTCTCCCTGGAAGGTGGCG
TGGGTGGGAACCACTGGGTGAGATCTTTTTCACCTTGCCGTGGAGCCAGTTTCTGTGTCATGT
GGGGGAAGCAACATGTGGTGAAGAGTATAGAAAACGAAAACATGTGGGTACAGTATGTATAAGTG
GAGGGAACAACTCATAATTCCAACAGTTTCTCATGAGAGACTCATGAATCATTTGTGGTAGTTT
TCAATATAAACTTAATCTAGGCCGGATGTGGTGGCTCACACCTGTAATCTCAGCACTCTGGGTGG
ATCACTTGAGGTGAGGAGTTTGAGACCAGTCTGACCAACATGGAGAAACCCATCGCTACTAAAA
ATACAAAATTATCCAGATGTGGTGGCTCACACCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCGG
GTGGATCACTTGAGGTGAGGAGTTTGAGACCAGCCTGACCAACATGGAGAACTGTGTCTCTACT
AAAAATACAAAATTAGCTGGGCGTGGTGACGCATGCCTGTAATCCAGCTATTTGGAGGCCGAAG
CAGG

[0613]

[0614] 예시적인 조절 서열 D7(SEQ ID NO: 129)

CTTCTTCTGGAGTCTTTTCTGGAATAATTCTGGGAGTGGGCTCAGCCTGCGGGAGAGTAACATTT
TTATAACTTGATAGATGTAGCTGAGATGCCTCCCAGAGGGGAGACCCGCCTCTCCTCCGGCAGCT
GTGCACGTAGGCTTGTTCCAGCAGCCTGGCCAGGGTGGTCCACCTGGTGTTCATCTTCTTT
CCCCGAGCGCTGACTCCTGCGCGTCTCTTGGAAGACTCTTGACAGGACGGGTGTTTTATGGGT
GTGATTCAAGTGTCTCTTGATCAGTTCAATGTGGTGGTGTCAATCAACCTTGTAGCGTTAGC
AAAATTTGCTCAAGTCATTCGCAGGAATGTCTGTGTCTTGCTTCCAAGAAAGCTGTAAGTGCC
GGCAACAGGCCAAGCAGCTCACAAACCTGACCACAAGCCTGTGAGTAATTGTGGGGCAGCACTTA
GCAGTCTTTTATTTTCGACTTATTAAAGTCTCATCTTGGCCTCACCTTCTCCCTGGAAGGTGGCG
TGGGTGGGAACCACTGGGTGAGATCTTTTTCACCTTGCCGTGGAGCCAGTTTCTGTGTCATGT
GGGGGAAGCAACATGTGGTGAAGAGTATAGAAAACGAAAACATGTGGGTACAGTATGTATAAGTG
GAGGGAACAACTCATAATTCCAACAGTTTCTCATGAGAGACTCATGAATCATTTGTGGTAGTTT
TCAATATAAACTTAATCTAGGCCGGATGTGGTGGCTCACACCTGTAATCTCAGCACTCTGGGTGG
ATCACTTGAGGTGAGGAGTTTGAGACCAGTCTGACCAACATGGAGAAACCCATCGCTACTAAAA
ATACAAAATTATCCAGATGTGGTGGCTCACACCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCGG
GTGGATCACTTGAGGTGAGGAGTTTGAGACCAGCCTGACCAACATGGAGAACTGTGTCTCTACT
AAAAATACAAAATTAGCTGGGCGTGGTGACGCATGCCTGTAATCCAGCTATTTGGAGGCCGAAG
CAGG

[0615]

[0616] 예시적인 클로닝 부위 A(SEQ ID NO: 29)

TTGTTCGACGCGGCCGCACGCGT

[0617]

[0618] 예시적인 클로닝 부위 B(SEQ ID NO: 30)

CTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACC

[0619]

[0620] 예시적인 클로닝 부위 C(SEQ ID NO: 31)

TAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGA

[0621]

[0622] 예시적인 클로닝 부위 D(SEQ ID NO: 32)
AAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCCTAGG

[0623]

[0624] 예시적인 클로닝 부위 E(SEQ ID NO: 33)
TAAGAGCTC

[0625]

[0626] 예시적인 클로닝 부위 F(SEQ ID NO: 34)
GCTGATCAGCCTCGA

[0627]

[0628] 예시적인 클로닝 부위 G(SEQ ID NO: 35)
GGCATTCCGGTACTGTTGGTAAAGCCACCAGCAAACCGCCAGAGTAGAAGACCGGTGGCCACC

[0629]

[0630] 예시적인 클로닝 부위 H(SEQ ID NO: 36)
AAGCTTGAATTC

[0631]

[0632] 예시적인 클로닝 부위 I(SEQ ID NO: 37)
AGCTGACGTGCCTCGGACCGCCTAGG

[0633]

[0634] 예시적인 클로닝 부위 J(SEQ ID NO: 70)
GCGGCCGCACGCGT

[0635]

[0636] 예시적인 클로닝 부위 K(SEQ ID NO: 71)
GCGGCCGCACGCGTGGT

[0637]

[0638] 예시적인 클로닝 부위 L(SEQ ID NO: 72)
CTCCTGGGCAACGTGCTGCTTATTGTGACCGGT

[0639]

[0640] 예시적인 클로닝 부위 M(SEQ ID NO: 73)
CGCTAGCCACC

[0641]

[0642] 예시적인 클로닝 부위 N(SEQ ID NO: 74)
ACCGGTCGCTAGCCACC

[0643]

[0644] 예시적인 클로닝 부위 O(SEQ ID NO: 75)
GAGCTCGCTGATCAGCCTCGA

[0645]

[0646] 예시적인 클로닝 부위 P(SEQ ID NO: 76)
AAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCT

[0647]

[0648] 예시적인 클로닝 부위 Q(SEQ ID NO: 85)
CTCACCGGT

[0649]

[0650] 예시적인 링커 서열(SEQ ID NO: 77)
GGATCCCGGGCT

[0651]

[0652] **리포터 서열, 요소, 또는 리포터 폴리펩티드**

[0276] 일부 양태에서, 본원에 제공된 작제물은 선택적으로 리포터 폴리펩티드 및/또는 단백질을 인코딩하는 서열("리포터 서열")을 포함할 수 있다. 리포터 서열의 비제한적인 예는 베타-락타마제, 베타-갈락토시다제(LacZ), 알칼리성 포스파타제, 티미딘 키나제, 녹색 형광 단백질(GFP), 적색 형광 단백질, mCherry 형광 단백질, 황색 형광 단백질, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제(CAT), FLAG, 및 루시퍼라제를 인코딩하는 DNA 서열을 포함한다. 리포터 서열의 추가 예는 당 분야에 공지되어 있다. 리포터 폴리펩티드의 비제한적인 예는 베타-락타마제, 베타-갈락토시다제(LacZ), 알칼리성 포스파타제, 티미딘 키나제, 녹색 형광 단백질(GFP), 적색 형광 단백질, mCherry 형광 단백질, 황색 형광 단백질, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제(CAT), FLAG, 및 루시퍼라제를 포함한다. 리포터 서열은 이들의 발현을 구동하는 제어 요소와 관련될 때, 효소, 방사선, 비색, 형광, 또는 다른 분광학적 검정; 형광 활성화 세포 분류(FACS) 검정; 면역학적 검정(예를 들어, 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 방사선면역검정(RIA), 및 면역조직화학)을 포함하는 통상적인 수단에 의해 검출 가능한 신호를 제공할 수 있다.

[0277] 일부 양태에서, 리포터 서열은 LacZ 유전자이고, 포유동물 세포(예를 들어, 와우 유모 세포)에서 LacZ 유전자를 운반하는 작제물의 존재는 베타-갈락토시다제 활성화에 대한 검정에 의해 검출된다. 리포터 폴리펩티드가 형광 단백질(예를 들어, 녹색 형광 단백질) 또는 루시퍼라제인 경우, 포유동물 세포(예를 들어, 와우 유모 세포)에서 형광 단백질 또는 루시퍼라제를 운반하는 작제물의 존재는 형광 기술(예를 들어, 형광 현미경 또는 FACS) 또는 광도계(예를 들어, 분광광도계 또는 IVIS 이미징 기기)에서의 광 생산에 의해 측정될 수 있다. 일부 양태에서, 리포터 서열은 본원에 기재된 임의의 작제물의 조직-특이적 표적화 능력 및 조직-특이적 프로모터 조절 및/또는 제어 활성을 검증하는데 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 리포터 폴리펩티드는 본원에 기재된 임의의 작제물의 조직-특이적 표적화 능력 및 조직-특이적 프로모터 조절 및/또는 제어 활성을 검증하는데 사용될 수 있다.

[0278] 일부 양태에서, 리포터 서열은 FLAG 태그(예를 들어, 3xFLAG 태그)이고, 포유동물 세포(예를 들어, 내이 세포, 예를 들어, 와우 유모 또는 지지 세포)에서 FLAG 태그를 운반하는 작제물의 존재는 단백질 결합 또는 검출 검정(예를 들어, 웨스턴 블롯, 면역조직화학, 방사선면역검정(RIA), 질량 분광분석)에 의해 검출된다. 예시적인 3xFLAG 태그 서열은 SEQ ID NO: 42로서 제공된다.

[0656] **예시적인 3xFLAG 태그 서열(SEQ ID NO: 42)**

GGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGA
TGACGATGACAAG

[0658] **정지 코돈을 갖는 예시적인 3xFLAG 태그 서열(SEQ ID NO: 81)**

GACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGACAA
GTAA

[0660] **예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 62)**

GTGTCACC

[0662] **예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 55)**

CACAACCT

[0664] **예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 27)**

CGTGTGTT

[0666] **예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 41)**

TCGTGGGT

[0668] 예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 39)

GCAAACTG

[0669]

[0670] 예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 108)

CCTACGCT

[0671]

[0672] 예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 109)

GCCAAAGC

[0673]

[0674] 예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 110)

CCATCCAC

[0675]

[0676] 예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 111)

CCCGTTCT

[0677]

[0678] 예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 112)

TTCACTGG

[0679]

[0680] 예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 113)

ATACTCTC

[0681]

[0682] 예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 114)

GGCACTTC

[0683]

[0684] 예시적인 바코드 태그(SEQ ID NO: 115)

TTTCAGGT

[0685]

[0686] AAV 캡시드

[0279] 본 개시는 AAV 캡시드에 패키징된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 작제물을 제공한다. 일부 양태에서, AAV 캡시드는 AAV2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, rh8, rh10, rh39, rh43, AAV2-tYF, AAV2-P2V2, AAV2-P2V3, AAV2-MeBtYFTV, AAV2-MeB, AAV2-P2V6, AAV2-DGEDF, 또는 Anc80 혈청형, 또는 이들의 하나 이상의 하이브리드의 AAV 캡시드에서 기원하거나 이로부터 유래된다. 일부 양태에서, AAV 캡시드는 AAV 조상 혈청형에서 기원한다. 일부 양태에서, AAV 캡시드는 조상(Anc) AAV 캡시드이다. Anc 캡시드는 가능한 조상 서열을 결정하기 위해 진화적 확률 및 진화적 모델링을 사용하여 작제된 작제물 서열로부터 생성된다. 따라서, Anc 캡시드/작제물 서열은 자연에 존재하지 않는 것으로 알려져 않다. 예를 들어, 일부 양태에서, AAV 캡시드는 Anc80 캡시드(예를 들어, Anc80L65 캡시드)이다. 일부 양태에서, AAV 캡시드는 SEQ ID NO: 43을 포함하는 주형 뉴클레오티드 코딩 서열을 사용하여 생성된다. 일부 양태에서, 캡시드는 SEQ ID NO: 44로 표시되는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 양태에서, 캡시드는 SEQ ID NO: 44로 표시되는 폴리펩티드와 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩티드를 포함한다.

[0280] 본원에 제공된 바와 같이, AAV 캡시드 및 AAV 작제물(예를 들어, AAV ITR 포함)의 임의의 조합은 본 개시의 재조합 AAV(rAAV) 입자에 사용될 수 있다. 예를 들어, 야생형 또는 변이체 AAV2 ITR 및 Anc80 캡시드(예를 들어, Anc80L65 캡시드), 야생형 또는 변이체 AAV2 ITR 및 AAV6 캡시드 등. 본 개시의 일부 양태에서, AAV 입자는 전적으로 AAV2 성분으로 구성된다(예를 들어, 캡시드 및 ITR은 AAV2 혈청형이다). 일부 양태에서, AAV 입자는 AAV2/6, AAV2/8 또는 AAV2/9 입자(예를 들어, AAV2 ITR를 갖는 AAV 작제물과 함께 AAV6, AAV8 또는 AAV9 캡시드)이다. 본 개시의 일부 양태에서, AAV 입자는 코딩 서열, 예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 핵산의 일부에 플랭킹되는 AAV2 ITR(예를 들어, SEQ ID NO:

8 및 9)을 갖는 AAV 작제물을 캡시드화하는 Anc80 캡시드(예를 들어, SEQ ID NO: 44의 폴리펩티드를 포함함)를 포함하는 AAV2/Anc80 입자이다. 다른 AAV 입자가 당 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Sharma et al., Brain Res Bull. 2010 Feb 15; 81(2-3): 273, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다]에 기재되어 있다. 일부 양태에서, 캡시드 서열은 각각 SEQ ID NO: 43 또는 44로 표시되는 캡시드 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일하다.

[0689]

예시적인 AAV Anc80 캡시드 DNA 서열(SEQ ID NO: 43)

ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTG
GTGGGACTTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAACCAGCAAAAGCAGGACGACGCGCGGG
GTCTGGTGCTTCTTGGCTACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTC
AACGCGGCGGACGACGCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC'TACGACCAGCAGCTCAAAGCGGGTGA
CAATCCGTACCTGCGGTATAACCACGCCGACGCCGAGTTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGT
CTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGCAGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT
CTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCTCCTGGAAAGAAGAGACCGGTAGAGCAATCACCCAGGA
ACCAGACTCCTCTTCCGGGCATCGGCAAGAAAGGCCAGCAGCCCGCAAGAAGAGACTCAACTTTG
GGCAGACAGGCGACTCAGAGTCAGTGCCCCGACCTCAACCACTCGGAGAACCCCCCGAGCCCCC
TCTGGTGTGGGATCTAATACAATGGCAGCAGGCGGTGGCGCTCCAATGGCAGACAATAACGAAGG
CGCCGACGGAGTGGGTAACGCCTCAGGAAATTGGCATTCGATTCCACATGGCTGGGCGACAGAG

[0690]

TCATCACCACCAGCACCCGAACCTGGGCCCTCCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAGCAAATC
TCCAGCCAATCGGGAGCAAGCACCAACGACAACACCTACTTCGGCTACAGCACCCCTGGGGGTA
TTTTGACTTTTAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCACGTGACTGGCAGCGACTCATCAACAACA
ACTGGGGATTCCGGCCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGAGGTCACG
ACGAATGATGGCACCACGACCATCGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTCTTTACGGACTC
GGAATACCAGTCCCGTACGTCTCCTGGCTCTGCGCACAGGGCTGCCTGCCTCCGTTCCCGGCGG
ACGTCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGCAGTCAGGCCGTGGGCGGT
TCCTCCTTCTACTGCCTGGAGTACTTTCTCTCAAATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTTGAGTT
CAGCTACACGTTTGAGGACGTGCCTTTTACAGCAGCTACGCGCACAGCCAAAGCCTGGACCGGC
TGATGAACCCCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCTCGGACTCAGACCACGAGTGGTACC
GCAGGAAATCGGACGTTGCAATTTTCTCAGGCCGGGCC'TAGTAGCATGGCGAATCAGGCCAAAAA
CTGGCTACCCGGGCCCTGCTACCGGCAGCAACGCGTCTCCAAGACAGCGAATCAAAATAACAACA
GCAACTTTTGCCTGGACCGGTGCCACCAAGTATCATCTGAATGGCAGAGACTCTCTGGTAAATCCC
GGTCCCGCTATGGCAACCCACAAGGACGACGAAGACAAATTTTTCGATGAGCGGAGTCTTAAT
ATTTGGGAAACAGGGAGCTGGAAATAGCAACGTGGACCTTGACAACGTTATGATAACCAGTGAGG
AAGAAATTAAACCAACCAACCCAGTGGCCACAGAACAGTACGGCACGGTGGCCACTAACCTGCAA
TCGTCAAACACCGCTCCTGCTACAGGGACCGTCAACAGTCAAGGAGCCTTACC'TGGCATGGTCTG
GCAGAACCGGGACGTGTACTGCAGGGTCTTATCTGGGCCAAGATTCTCTCACCGGACGACACT
TTTATCCCTCGCCGCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACACCCGCC'TCCTCAGATCCTGATTAAG
AATACACCTGTTCCCGCAATCCTCCAACCTACCTTCAGTCCAGCTAAGTTTGGCTCGTTTATCAC
GCAGTACAGCACCGGACAGGTGAGCTGGAAATTGAATGGGAGCTGCAGAAAGAAAACAGCAAAC
GCTGGAACCCAGAGATTCAATACACTTCCAAC'TACAACAAATCTACAAATGTGGACTTTGCTGTT
GACACAAATGGCGTTTATTTCTGAGCCTCGCCCCATCGGCACCCGTTACCTCACCCGTAATCTG

[0691]

[0692] 예시적인 AAV Anc80 캡시드 아미노산 서열(SEQ ID NO: 44)

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFGNLDKGEFV
NAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLG
LVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQEPDSSSIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDSESVDPDQPLGEPPAAP
SGVGSNTMAAGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWCHDSTWLGDRVITTTSTRTWALPTYNNHLYKQI
SSQSGASTNDNTYFGYSTPWGYFDNRFHCHFSRDPWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVT
TNDGTTTTIANLSTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGR
SSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRTQTTSQT
AGNRTLQFSQAGPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTANQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVP
GPAMATHKDEDEKFFPMGVLIFGKQGAGNSNVDLDNVMITSEEEIKTTNPVATEQYGTVATNLQ

[0693]

SSNTAPATGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPWIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIK
NTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSTNVDFAV
DTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

[0694]

[0695] **조성물**

[0696] [0281] 무엇보다도, 본 개시는 조성물을 제공한다. 일부 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 작제물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 작제물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 복수의 작제물을 포함한다. 일부 양태에서, 하나 초과와 작제물이 조성물에 포함될 때, 작제물은 각각 상이하다.

[0697] [0282] 일부 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 AAV 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 AAV 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 복수의 AAV 입자를 포함한다. 일부 양태에서, 하나 초과와 AAV 입자가 조성물에 포함될 때, AAV 입자는 각각 상이하다.

[0698] [0283] 일부 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 벡터를 포함한다.

[0699] [0284] 일부 양태에서, 조성물은 세포를 포함한다.

[0700] [0285] 일부 양태에서, 조성물은 약학적 조성물이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 합성 외립프 용액이거나 이를 포함한다. 일부 양태에서, 합성 외립프 용액은 20-200mM NaCl; 1-5 mM KCl; 0.1-10mM CaCl₂; 1-10mM 글루코스; 및 2-50 mM HEPES를 포함하며, 약 6 내지 약 9의 pH를 갖는다 .

[0701] **투여 및 투여 용량**

[0702] [0286] 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물, 예를 들어, 본원에 개시된 하나 또는 복수의 AAV 벡터는 단일 용량 또는 복수의 용량으로 투여된다.

[0703] [0287] 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 단일 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 복수의 용량, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량으로 투여된다.

[0704] [0288] 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물(예를 들어, 본원에 개시된 하나 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 0.01mL, 약 0.02 mL, 약 0.03 mL, 약 0.04 mL, 약 0.05 mL, 약 0.06 mL, 약 0.07 mL, 약 0.08 mL, 약 0.09 mL, 약 1.00 mL, 약 1.10 mL, 약 1.20 mL, 약 1.30 mL, 약 1.40 mL, 약 1.50 mL, 약 1.60 mL, 약 1.70 mL, 약 1.80 mL, 약 1.90 mL, 또는 약 2.00 mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 0.01mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 0.02mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 0.03mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 0.04mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 0.05mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 0.06mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 0.07mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 0.08mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 0.09mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.00mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.10mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.20mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.30mL의 부피

로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.40mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.50mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.60mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.70mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.80mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 1.90mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 약 2.00mL의 부피로 투여된다.

[0705] [0289] 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물(예를 들어, 본원에 개시된 하나 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 0.01 내지 2.00 mL, 약 0.02 내지 1.90 mL, 약 0.03 내지 1.8 mL, 약 0.04 내지 1.70 mL, 약 0.05 내지 1.60 mL, 약 0.06 내지 1.50 mL, 약 0.06 내지 1.40 mL, 약 0.07 내지 1.30 mL, 약 0.08 내지 1.20 mL, 또는 약 0.09 내지 1.10 mL의 부피로 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물(예를 들어, 본원에 개시된 하나 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함하는 조성물)은 약 0.01 내지 2.00 mL, 약 0.02 내지 2.00 mL, 약 0.03 내지 2.00 mL, 약 0.04 내지 2.00 mL, 약 0.05 내지 2.00 mL, 약 0.06 내지 2.00 mL, 약 0.07 내지 2.00 mL, 약 0.08 내지 2.00 mL, 약 0.09 내지 2.00 mL, 약 0.01 내지 1.90 mL, 약 0.01 내지 1.80 mL, 약 0.01 내지 1.70 mL, 약 0.01 내지 1.60 mL, 약 0.01 내지 1.50 mL, 약 0.01 내지 1.40 mL, 약 0.01 내지 1.30 mL, 약 0.01 내지 1.20 mL, 약 0.01 내지 1.10 mL, 약 0.01 내지 1.00 mL, 약 0.01 내지 0.09 mL의 부피로 투여된다.

[0706] [0290] 일부 양태에서, 투여 요법은 와우 당 적어도 0.01 mL, 적어도 0.02 mL, 적어도 0.03 mL, 적어도 0.04 mL, 적어도 0.05 mL, 적어도 0.06 mL, 적어도 0.07 mL, 적어도 0.08 mL, 적어도 0.09 mL, 적어도 0.10 mL, 적어도 0.11 mL, 적어도 0.12 mL, 적어도 0.13 mL, 적어도 0.14 mL, 적어도 0.15 mL, 적어도 0.16 mL, 적어도 0.17 mL, 적어도 0.18 mL, 적어도 0.19 mL, 또는 적어도 0.20 mL 부피의 전달을 포함한다. 일부 양태에서, 투여 요법은 와우 당 최대 0.30 mL, 최대 0.25 mL, 최대 0.20 mL, 최대 0.15 mL, 최대 0.14 mL, 최대 0.13 mL, 최대 0.12 mL, 최대 0.11 mL, 최대 0.10 mL, 최대 0.09 mL, 최대 0.08 mL, 최대 0.07 mL, 최대 0.06 mL, 또는 최대 0.05 mL 부피의 전달을 포함한다. 일부 양태에서, 투여 요법은 집단에 따라, 와우 당 약 0.05 mL, 약 0.06 mL, 약 0.07 mL, 약 0.08 mL, 약 0.09 mL, 약 0.10 mL, 약 0.11 mL, 약 0.12 mL, 약 0.13 mL, 약 0.14 mL, 또는 약 0.15 mL 부피의 전달을 포함한다.

[0707] 단일 AAV 작제물 조성물

[0708] [0291] 일부 양태에서, 본 개시는 단일 작제물을 포함하는 AAV 입자를 포함하는 조성물 또는 시스템을 제공한다. 이러한 일부 양태에서, 단일 작제물은 기능적(예를 들어, 야생형 또는 달리 기능적, 예를 들어, 코돈 최적화된) 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 전달할 수 있다. 일부 양태에서, 작제물은 rAAV 작제물이거나 이를 포함한다. 본원에 기재된 일부 양태에서, 단일 rAAV 작제물은 표적 세포(예를 들어, 내이 지지 세포)에서 이의 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 발현할 수 있다.

[0709] [0292] 일부 양태에서, 단일 작제물 조성물 또는 시스템은 본원에 기재된 임의의 또는 모든 예시적인 작제물 성분을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 45-51, 82-84, 88, 또는 100-107에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 82에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 예시적인 단일 작제물은 SEQ ID NO: 82로 표시된다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 83에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 예시적인 단일 작제물은 SEQ ID NO: 83으로 표시된다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 84에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 예시적인 단일 작제물은 SEQ ID NO: 84로 표시된다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 87에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 예시적인 단일 작제물은 SEQ ID NO: 87로 표시된다.

[0710] [0293] 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 54의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 54에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 54의 뉴클레오티드 뉴클레오티드 12-4754의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 54의 12-4754에 대해 적어도 85%,

적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

- [illegible]

은 SEQ ID NO: 104를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 104의 뉴클레오티드 12-4253에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 104의 뉴클레오티드 12-4253을 포함한다.

[0721] [0304] 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 105에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 105를 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 105의 뉴클레오티드 12-4320에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 105의 뉴클레오티드 12-4320을 포함한다.

[0722] [0305] 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 106에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 106을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 106의 뉴클레오티드 12-4464에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 106의 뉴클레오티드 12-4464를 포함한다.

[0723] [0306] 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 107에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 107을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 107의 뉴클레오티드 12-4328에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 107의 뉴클레오티드 12-4328을 포함한다.

[0724] [0307] 당업자는 작제물이 코돈-최적화, 신규하지만 기능적으로 동등한 도입(예를 들어, 침묵 돌연변이), 리포터 서열의 첨가, 및/또는 다른 일상적인 변형을 포함하는 추가 변형을 겪을 수 있음을 인지할 것이다.

[0725] [0308] 일부 양태에서, 예시적인 rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 82로 표시되는 작제물을 포함한다.

[0726] [0309] 일 양태에서, 예시적인 작제물은 SEQ ID NO: 52로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 70으로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 14로 예시되는 CAG 인핸서/프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 72로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 66으로 예시되는 GJB2 5'UTR 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 73으로 예시되는 클로닝 부위, GJB2 코딩 영역, SEQ ID NO: 77로 예시되는 링커 서열, SEQ ID NO: 81로 예시되는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67로 예시되는 3' UTR, 선택적으로 SEQ ID NO: 75로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 25로 예시되는 poly(A) 부위, 선택적으로 SEQ ID NO: 76으로 예시되는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53으로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0727] [0310] 일부 양태에서, 예시적인 rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 83으로 표시되는 작제물을 포함한다.

[0728] [0311] 일 양태에서, 예시적인 작제물은 SEQ ID NO: 52로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 70으로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 12로 예시되는 CMV/CBA 인핸서/프로모터, SEQ ID NO: 64로 예시되는 키메라 인트론, 선택적으로 SEQ ID NO: 72로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 66으로 예시되는 GJB2 5'UTR 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 73으로 예시되는 클로닝 부위, GJB2 코딩 영역, SEQ ID NO: 77로 예시되는 링커 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 81로 예시되는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67로 예시되는 3' UTR, 선택적으로 SEQ ID NO: 75로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 25로 예시되는 poly(A) 부위, 선택적으로 SEQ ID NO: 76으로 예시되는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53으로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0729] [0312] 일부 양태에서, 예시적인 rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 84로 표시되는 작제물을 포함한다.

[0730] [0313] 일 양태에서, 예시적인 작제물은 SEQ ID NO: 52로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 70으로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 63으로 예시되는 CMV 인핸서, SEQ ID NO: 61로 예시되는 인간 GJB2 프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 72로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 66으로 예시되는 GJB2 5'UTR 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 73으로 예시되는 클로닝 부위, GJB2 코딩 영역, SEQ ID NO: 77로 예시되는 링커 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 81로 예시되는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67로 예시되는 3' UTR, 선택적으로 SEQ ID NO: 75로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 25로 예시되는 poly(A) 부위, 선택적으로 SEQ ID NO: 76으로 예시되는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53으로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0731] [0314] 일부 양태에서, 예시적인 rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 87로 표시되는 작제물을 포함한다.

[0732] [0315] 일 양태에서, 예시적인 작제물은 SEQ ID NO: 52로 예시되는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 70으로

예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 91으로 예시되는 인간 GFAP 인헨서-프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 72로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 66으로 예시되는 GJB2 5'UTR 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 73으로 예시되는 클로닝 부위, GJB2 코딩 영역, SEQ ID NO: 77로 예시되는 링커 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 81로 예시되는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 80으로 예시되는 불안정화 도메인, SEQ ID NO: 68로 예시되는 3' UTR, 선택적으로 SEQ ID NO: 34로 예시되는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 25로 예시되는 poly(A) 부위, 선택적으로 SEQ ID NO: 76으로 예시되는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53으로 예시되는 3' ITR을 포함한다.

[0733] [0316] 일부 양태에서, rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 61의 핵산 서열을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0734] [0317] 일 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 71의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 90의 핵산 서열을 포함하는 GDF6 프로모터 서열; SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 포함하는 hGJB2 최소 프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 85의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위; 선택적으로 SEQ ID NO: 62의 핵산 서열을 포함하는 합성 바코드; SEQ ID NO: 66의 핵산 서열을 포함하는 5'UTR 서열, GJB2 코딩 영역, SEQ ID NO: 77로 예시되는 링커 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 81의 핵산 서열을 포함하는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67의 핵산 서열을 포함하는 3' UTR, SEQ ID NO: 25의 핵산 서열을 포함하는 poly(A), 선택적으로 SEQ ID NO: 76의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함한다.

[0735] [0318] 일부 양태에서, rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 54의 핵산 서열을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0736] [0319] 일 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 71의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 57의 핵산 서열을 포함하는 IGFBP2 프로모터 서열; SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 포함하는 hGJB2 최소 프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 85의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위; 선택적으로 SEQ ID NO: 55의 핵산 서열을 포함하는 합성 바코드; SEQ ID NO: 66의 핵산 서열을 포함하는 5'UTR 서열, GJB2 코딩 영역 comp, SEQ ID NO: 77로 예시되는 링커 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 81의 핵산 서열을 포함하는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67의 핵산 서열을 포함하는 3' UTR, SEQ ID NO: 25의 핵산 서열을 포함하는 poly(A), 선택적으로 SEQ ID NO: 76의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함한다.

[0737] [0320] 일부 양태에서, rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 17의 핵산 서열을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0738] [0321] 일 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 71의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 28의 핵산 서열을 포함하는 RBP7 프로모터 서열; SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 포함하는 hGJB2 최소 프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 85의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위; 선택적으로 SEQ ID NO: 27의 핵산 서열을 포함하는 합성 바코드; SEQ ID NO: 66의 핵산 서열을 포함하는 5'UTR 서열, GJB2 코딩 영역, SEQ ID NO: 77로 예시되는 링커 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 81의 핵산 서열을 포함하는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67의 핵산 서열을 포함하는 3' UTR, SEQ ID NO: 25의 핵산 서열을 포함하는 poly(A), 선택적으로 SEQ ID NO: 76의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함한다.

[0739] [0322] 일부 양태에서, rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 17의 핵산 서열을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0740] [0323] 일 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 71의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 16의 핵산 서열을 포함하는 GJB6 프로모터 서열; SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 포함하는 hGJB2 최소 프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 85의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위; 선택적으로 SEQ ID NO: 41의 핵산 서열을 포함하는 합성 바코드; SEQ ID NO: 66의 핵산 서열을 포함하는 5'UTR 서열, GJB2 코딩 영역, SEQ ID NO: 77로 예시되는 링커 서열, 선택적으로 SEQ ID NO: 81의 핵산 서열을 포함하는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67의 핵산 서열을 포함하는 3' UTR, SEQ ID NO: 25의 핵산 서열을 포함하는 poly(A), 선택적으로 SEQ ID NO: 76의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함한다.

[0741] [0324] 일부 양태에서, rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 7의 핵산 서열을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0742] [0325] 일 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 71의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 40의 핵산 서열을 포함하는 PARM1 프로모터 서열; SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 포함하는 hGJB2 최소 프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 85의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위; 선택적으로 SEQ ID NO: 39의 핵산 서열을 포함하는 합성 바코드; SEQ ID NO: 66의 핵산 서열을 포함하는

SEQ ID NO: 76의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함한다.

[0753] [0336] 일부 양태에서, rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 105의 핵산 서열을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0754] [0337] 일 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 71의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 97의 핵산 서열을 포함하는 SPARC 프로모터 서열; SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 포함하는 hGJB2 최소 프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 85의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 선택적으로 SEQ ID NO: 113의 핵산 서열을 포함하는 합성 바코드; SEQ ID NO: 66의 핵산 서열을 포함하는 5'UTR 서열, GJB2 코딩 영역, 선택적으로 SEQ ID NO: 81의 핵산 서열을 포함하는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67의 핵산 서열을 포함하는 3' UTR, SEQ ID NO: 25의 핵산 서열을 포함하는 poly(A), 선택적으로 SEQ ID NO: 76의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함한다.

[0755] [0338] 일부 양태에서, rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 106의 핵산 서열을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0756] [0339] 일 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 71의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 98의 핵산 서열을 포함하는 TSPAN8 프로모터 서열; SEQ ID NO: 86의 핵산 서열을 포함하는 hGJB2 최소 프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 85의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 선택적으로 SEQ ID NO: 124의 핵산 서열을 포함하는 합성 바코드; SEQ ID NO: 66의 핵산 서열을 포함하는 5'UTR 서열, GJB2 코딩 영역, 선택적으로 SEQ ID NO: 81의 핵산 서열을 포함하는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67의 핵산 서열을 포함하는 3' UTR, SEQ ID NO: 25의 핵산 서열을 포함하는 poly(A), 선택적으로 SEQ ID NO: 76의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함한다.

[0757] [0340] 일부 양태에서, rAAVAnc80 입자는 SEQ ID NO: 107의 핵산 서열을 포함하는 작제물을 포함한다.

[0758] [0341] 일 양태에서, 작제물은 SEQ ID NO: 52의 핵산 서열을 포함하는 5' ITR, 선택적으로 SEQ ID NO: 71의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, SEQ ID NO: 99의 핵산 서열을 포함하는 VIM 프로모터 서열; SEQ ID NO: 91의 핵산 서열을 포함하는 hGJB2 최소 프로모터, 선택적으로 SEQ ID NO: 85의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 선택적으로 SEQ ID NO: 114의 핵산 서열을 포함하는 합성 바코드; SEQ ID NO: 66의 핵산 서열을 포함하는 5'UTR 서열, GJB2 코딩 영역, 선택적으로 SEQ ID NO: 81의 핵산 서열을 포함하는 정지 코돈을 갖는 FLAG 서열, SEQ ID NO: 67의 핵산 서열을 포함하는 3' UTR, SEQ ID NO: 25의 핵산 서열을 포함하는 poly(A), 선택적으로 SEQ ID NO: 76의 핵산 서열을 포함하는 클로닝 부위, 및 SEQ ID NO: 53의 핵산 서열을 포함하는 3' ITR을 포함한다.

[0759] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 82)

```
CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCCGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAG
TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACG
CGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCA
TATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC
CCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCA
AGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTTATGCCCAGTACATGAC
CTTATGGGACTTTTCTACTTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAG
GTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTT
ATTTATTTTAAATTATTTTGTGTCAGCGATGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGG
GCGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGG
CGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAGCGAAGCG
CGCGGCGGGGCGGAGTCGCTGCGTTGCTTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCGCCTCGCGCCGC
CCGCCCCGGCTCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCC
```

[0760]

GGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTA
AAGGGCTCCCGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTG
CGTGGGAGCGCCGCGTGCGCCCGCGCTGCCCGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGG
GCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCGCGGTTGCGGGG
GGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGG
CGCGGCGGTGCGGCTGTAAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGT
TCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCA
GGTGGGGGTGCGGGCGGGGCGGGGCCCTCGGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGGCG
GCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCG
TGCGAGAGGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCG
CCGACCCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGCAGGAAGGAAATGGGCGGG
AGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCGTCCCCCTCTCCCTCTCCAGCTCGGGGCTGTCCGCG
GGGGACGGCTGCCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCG
CTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGC
TGGTTATTTGTGACCGGTGTTGCGGCCCCGAGCGCCCGCGGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCC
CTCGGCGGCGCCCCGCGCCAGGACCCGCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGC
CGAGACCCCGCCCCGCGCCCGCGGCTTCTCCCGACGCGAGTTTAGGACCCCTGTTTCGCGAAG
AGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCTCAGGACGGTTCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCAC
TGGAGGAGGAAGGCAGCCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCGGTG
GCCATGCACCTGGGACTGCCCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACC
ATGGATTGGGACAGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGAAAA
GATCTGGCTCACCGTCTCTTTCATTTTTCGCATATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGT
GGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTAC
GATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCC
AGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTTCATCAAGG
GGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCGCGATCGAAGGC
TCCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTTCCGGGTGATCTTCGAAGCCGCTTTCATGTA
CGTCTTCTATGTGATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCTTGGCCTT
GTCCCAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTCATG
ATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATA
TTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATT
ATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGG
ATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCTCAACACAAAGATTCTGA
CCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAG

[0761]

TCTGCTCCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTCTTTCACTTA
AGTTAGTTCCACTGAGACCCAGGCTGTAGGGGTATTGGTGTAAGGTACTTTCATATTTTAAA
CAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTCCACAGAGGA
CACAGAGAAGGTTTGGGTGTCTCTGCGGTCTTTTGGCCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAA
CATTTGGTCTTTTCATTTGCTTTTGAAGTTTAAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACAGTGCCTT
AAACTCTGTTACACTTTTGGAAAGTGAAGAACTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGAT
GTTCTGGATACCATTAATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATG
TCATTCGCTACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCT
GAGAGGCTGTCTGTTGATTTCATTTGTTGGTCATAGCACCTAACCAACATTGTAGCCTCAATCGAGTG
AGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGAT
GTAAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCAACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGT
CCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGG
TCGCTTGGGAATTTTATTTGACACAGTACCATTAAATGGGGAGGACAAATGGGGCAGGGGAGGGA
GAAGTTTCTGTCGTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGA
GCTTTGTCTACTTCAAAGTTTGTTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTAAAGTGAAGAAATAT
AGCTAATAACATGTGAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATGAGCAGATCTATAGGAA
GATTGAACCTGAATATTTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAATGGTACTCCACATATTTTC
AGTGAGGGTAAGTATTTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTTGTAAGCATTTTGTAAATAATAAAGA
ATAGCTTTAATGATATGCTTGTAACATAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAACATT
AAAAATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCA
TCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTTC
CTAATAAAATGAGGAAATTCGATCGCATTTGTCTGAGTAGGTGTCAATCTATTTCTGGGGGTGGGG
TGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGC
TCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGG
CCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTCGCCCAGCGCCCG
GGCTTTGCCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

[0762]

[0763]

예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 83)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTGGGGCGACCTTTGGTGGCCCGGCTCAG
TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACG
CGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGTTCATTAGTTTCATAGCCCA
TATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACGCCCAACGACCC
CCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGAC
GTCAATGGGTGGAATTTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCA

[0764]

AGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGAC
CTTATGGGACTTTCTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAG
GTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTT
ATTTATTTTTTAATTATTTTGTGTCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGG
CGCGCTCCGAAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGCCCTATAAAAAGCGAAGCG
CGCGGCGGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCTTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCTTCGCGCCG
CCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCTCTCC
GGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTTGTTCCTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTG
AGGGGCTCCGGGAGCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTTACAGCTCC
TGGGCAACGTGCTGGTTATTTGTGACGGGTGTGCGGCCCGCAGCGCCCGCGCTCCTCTCCCC
GACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCGGCCAGGACCCGCTTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAG
AGACCCCAACGCCGAGACCCCCGCCCGCGCCCGCGCTTCTCCCGACGCAGTTTAGGACCC
TTGTTTCGCAAGAGGTGTGTGCGGTGAGACCCGCTCCTCAGGACGGTTCCATCAGTGCCTCG
ATCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGAGCGCCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAG
CTGGGTTCGCTGCCATGCACCTGGGACTGCCCTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCAGAGTAGAA
GCGCTAGCCACCATGGATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGTGTGAACAAACTCCAC
CAGCATTGAAAGATCTGGCTCACCGTCTCTTCATTTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCTG
CAAAGGAGGTGTGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCTGCAGCCAGGCTGCAAG
AACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTT
CGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGA
AGTTTCATCAAGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTC
CGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTTCCGGGTCATCTTCGAAGC
CGCCTTCATGTACGTCTTCTATGTATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCA
ACGCCCTGGCCTTGTCCCAACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTC
ACAGTGTTCATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACCTGAATTGTGTATTT
GCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACC
ATGACGGTGATTTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAAATAGAC
AGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCTCAACA
CAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATG
CCACAATGGAGCTCTGCTCCCTTAAAGCCTCAAAAACAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATT
TTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCAGGCTGTTAGGGGTATTTGGTGTAAGGTACTT
TCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGG
TTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCTCTTGGGGTTCTTTTGCCAACCTTCCCCAC

[0765]

GTTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTTCATTGCTTTGGAAGTTTAAATCTCTAACAGTGGACAAAGT
 TACCAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTGGGAAGTGAAACTTTGTAGTATGATAGGTATTTT
 TGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATAT
 GTAAATGGTATGTCATTGCTACTATGATTTAAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTT
 TGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGATTTCATTGTGGTCATAGCACCTAACCAACATTGTAGC
 CTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTC
 AAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCAACTACTACCTGTAA
 TGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCT
 GATTTAAAGAGGTGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGG
 GCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTGTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTT
 GATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAGTTTGTGTTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTTT
 AAGTAAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAAATATTGAGCA
 GATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAATGGTAC
 TCCACATATTTTCAGTGAGGGTAAGTATTTTCTGTGTTGCAAGAATAGCATTTGTAAGCATTTTG
 TAATAATAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAAGTAAAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATAC
 ATTTAAACATTAAAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCCTTCT
 AGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCC
 CACTGTCTTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTTGTCTGAGTAGGTGTCAATCTATTC
 TGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG
 GATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAG
 TGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTC
 GCCCGACGCGCGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

[0766]

[0767]

예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 84)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCGCGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAG
 TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACG
 CGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCA
 TATATGGAGTTCCGCGTTACATAAATTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC
 CCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGAC
 GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCA
 AGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTTATGCCAGTACATGAC
 CTTATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTAAGC
 TTCCGCAGAAATCCTATCAGTTTCCCCCTTTCTGTGCTGTGTGCATCGAGCAGGAAGGGGCTTGGCA
 GGTTTTACCTGCCCTCTTTCTTTCTGAAAAGTCTGGGCCTCCTCACCCCGAAAGGAGTCACCTC

[0768]

CTTGCGAGTTCCCCAGTTGCGAAAAGAGGAGGAAGTTGGCTGGGCCGGGGCCGCGGGGGGCACCC
TCCGCAGATGGCGGGACCCCCCTGCCGGCCATGGCAAAAACGAGGCTTGTCTCTCCACCGCCCC
CAACCTTAGTCTTTGGCACATTTGTTGAAAGTAATTTGAATAAAATCGGAAATTCGAGAAGGCGTTT
GTTTCGGATTGGTGAGATTTTGGAGGGGAGAAAGAGCGGGGACTTCGCCGGCACCAGCGGCGCCCC
CTCTCGGCCACCGTTAACCCCCATTCAGAGGGCACTGCCCGGCCACCCAGCCTAGGTCCCCCT
GCGAGAGCCTCGCGGGCCCGCGCAGCCTCCGCGACTCGAACAGATCTTCAGTCTTGGAGGAATG
CCTGTTTCTCTAACAATAAAAAATTAAGAAGCGCTCATAAATGCCAAGTCTCTCGCACTATGC
GGAGTACAGAGGACAACGACCACAGCCATCCCAGAACCCCGCCACGGCACAGCGCCGGAGCCGG
GGTCTGGGGCGCCGCTTCTTGGGGGTTCCCGACTCTCAGCCGCCCCGCTTACCCGGGCGGCCA
AGGGGCTGGGGGAGGCGCGCTCGGGGTAACCGGGGAGACTCAGGGCGCTGGGGGCACCTGGGG
AACTCATGGGGGCTCAAAGAACTAGGAGATCGGGACCTCGAAGGGGACTTGGGGGTTCGGGGC
TTTCGGGGGCGGTTCGGGGGTTTCGCGACCCGGAAGCTCTGAGGACCCAGAGCCGGGCGCGCTC
CGCCCCGCGCGCCGCCCTCCGTAACCTTCCAGTCTCCGAGGGAAGAGCGGGGTGTGGGGTG
CGGTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAGGTCTCTGGGCAACGTGCTGGTTATTTGTGACCGGTG
TTGCGGCCCGCAGCGCCCGCGCTCTCTCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGCGCCCGGCC
AGGACCCGCTTAGGAGCGCAGGAGCCCGAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACCCCGCCCCGGC
CCCGCCGCGCTTCTTCCGACGCAGTTTAGGACCTTGTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGTGAG
ACCCGCGTCTCAGGACGGTTCCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCACTGGAGGAGGAAGGAGCC
CGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCCTGGCCATGCACCTGGGACTG
CCTTGAGAAGCGTGAGCAAAACGCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGATTGGGGCACGCTG
CAGACGATCCTGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGAAAGATCTGGCTCACCGTCTT
CTTCATTTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCG
ACTTTGTCTGCAACACCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATC
TCCCACATCCGGCTATGGGCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCCAT
GCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTTCATCAAGGGGAGATAAAGAGTGAAT
TTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTAC
ACAAGCAGCATCTTCTTCCGGGTCACTTTCGAAGCCGCCTTTCATGTACGTCTTCTATGTCATGTA
CGACGGCTTCTCCATGCAGCGGTGGTGAAGTGCAACGCCCTGGCCTTGTCCCAACACTGTGGACT
GCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTCATGATTGCAGTGTCTGGAATT
TGCATCTGTGTAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAA
AAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCG
ACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTC
AGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATT
GAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAATCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCCCTAAAGCCT

[0769]

CAAAACAAAGCCTAATCTATGCCTGTCTTAATTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGAC
 CCCAGGCTGTTAGGGGTATTTGGTGTAAGGTACTTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTT
 GTTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGT
 GTCCCTCTGGGGTTCTTTTGGCCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTCATTTG
 CTTTGGAGTTTAAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTGTACACTTTT
 TGGAAGTGAAGAACTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATATA
 TGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTGCTACTATGATT
 TAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTA
 TTCATTGTGGTCATAGCACCTAACAAACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCC
 TAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAA
 TACAGACTGGATGTACCACCACTACTACCTGTAATGACAGGCTGTCCAACACATCTCCCTTTT
 CCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATTTTATT
 GACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAA
 AACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAA
 GTTTGTTTGTCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTAAAGTGAAAAATAGCTAATAACATGTGAAA
 AGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTG
 CCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAATGGTACTCCACATATTTAGTGAGGGTAAGTATTTT
 CCTGTTGTCAAGAATAGCATTTGTAAGCATTTTGTAAATAATAAAGATAGCTTTAATGATATGC
 TTGTAACATAAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAACATTAAAAATATAATCTCTATAA
 TAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCC
 CCCGTGCCTTCTCTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCTTTTCTTAATAAAATGAGGAAAT
 TGCATCGCATTTGTCTGAGTAGGTGTCTATTTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGG
 GGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATT
 CAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCG
 CTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACAAAGGTCGCCCAGCGCCGGGCTTTGCCGGGCGGCC
 TCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

[0770]

[0771]

예시적인 작제물 서열 (SEQ ID NO: 87)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAG
 TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACG
 CGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCA
 TATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC
 CCGCCCATTTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGAC
 GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCA

[0772]

AGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGAC
CTTATGGGACTTTCTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAG
GTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTT
ATTTATTTTAAATTATTTTGTGACGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGG
CGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGGCGGGCGGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCG
CGCGGCGGGGCGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCTCGCGCCGC
CCGCCCCGGCTCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCTCC
GGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTCGTTTCTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTA
AAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTG
CGTGGGGAGCGCCGCTGCGGCCCGCTGCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGCGCGGG
GCTTTGTGCGTCCGCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGCCGGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGG
GGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGTGTGGG
CGCGGCGGTGCGGCTGTAAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTGAGCACGCCCCGGCT
TCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCGGGGCGGGGGGTGGCGGCA
GGTGGGGGTGCGGGGCGGGGCGGGGCCCTCGGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCG
GCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTATGGTAATCG
TGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCG
CCGACCCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGAGGAAGGAAATGGGCGGG
AGGGCTTCGTGCGTCCGCGCGCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCTCGGGGCTGTCCGCGG
GGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTGCGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGG
CTCTAGAGCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGC
TGGTTATTGTGACCGGTGTGCGGCCCCGAGCGCCCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCC
CTCGGCGGCGCCCGGCCAGGACCCGCTTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGC
CGAGACCCCCCGCCCGCCGCGCTTCTCCGACGCAGTTTAGGACCTTGTTCGCGAAG
AGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCTCAGGACGGTTCCATCAGTGCTCGATCCTGCCCCAC
TGGAGGAGGAAGGCAGCCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCGTG
GCCATGCACCTGGGACTGCCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACC
ATGGATTGGGGCACGCTGCGACGATCCTGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTTGAAA
GATCTGGCTCACCGTCTCTTCAATTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGT
GGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCTGCAGCCAGGCTGCAAGAAGTGTGTCTAC
GATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCC
AGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGG
GGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGTCCGCATCGAAGGC

[0773]

TCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTTCGGGTCATCTTCGAAGCCGCCTTCATGTA
CGTCTTCTATGTATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTT
GTCCCAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTTCATG
ATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATA
TTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATT
ATAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAGCTCAGTGTGAGTTCTACC
ATTGCCAAACTCGAGCAGTGAATTCTACCAGTGCCATAGGATCCAGTGTGAGTTCTACCATTGCC
AAAGGTACCCAGTGAATTCTACCAGTGCCATAGTTAACCGCATTGCCAGTTGTTAGATTAAAGAA
ATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCTC
CCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTC
CAGATGCCACAATGGAGCCTCTGCTCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTTCTATGCCCTGT
CTTAATTTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCAGGCTGTTAGGGGTATTTGGTGTA
GGTACTTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTCTCTGAGGACAAGAGAAAA
AGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCCTCCTGGGGTTCTTTTGGCAACTT
TCCCCACGTTAAAGGTGAACATTTGGTTCTTTCACTTTGCTTTGGAAGTTTAAATCTTAACAGTGG
ACAAAGTTACCAAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTGGGAAGTGAAACTTTGTAGTATGATAG
GTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATT
GTAATATGTAAATGGTATGTCACTCGCTACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATG
AATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTCACTGTGGTCATAGCACCTAACAACA
TTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCC
TCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCAACTACTA
CCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAA
GAACGCTGATTTAAAGAGGTGCTTGGGAATTTTATTTGACACAGTACCATTAAATGGGGAGGACA
AAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCTGTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAA
GTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAGTTTGTGTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCA
ATTTTTTAAGTGAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATA
TTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACGCTGATCAGCCTCG
ACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCTTTGACCCCTGGA
AGGTGCCACTCCCACTGTCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGT
GTCATTTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGC
AGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCCTCGGACCGCT
AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGG
CGACCAAAGGTGCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCCGGCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

[0774]

[0775]

예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 61)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCCGGGCGTCGGGCGACC
 TTTGGTCGCCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTC
 CATCACTAGGGGTTCTTGCAGCGCCGACGCGTGGTCCACAGGTAACCTCCGTCGGCGTC
 CACAGGGGGGAGGAGATACCATACTGCACAGTTGTACGTCTTCCATCTGTTTGGTG
 TAGAAAAATCTAACCCTACAAGAATGCCACGGGCACTGTGGCAGACAGAAGCAGC
 GCTACGCCGCATCGCCTTTCAGCGTGCAGGCCAGGAATGAGCGAGGCAGTGGGCG
 GGGAGACAGGCACGGGGAATCTGGGGACAGATAAAGGAAACTCGTGATGGGCG
 AGGCTGGGCTGAAGAGAAACAGATTGGGGTAGAGCTGCAAAGGAGGGGTCCACTG
 GAAGGCGAGGGGGAGGCCGGGAAGAGAGAGGGTGGGAAGGCAGTGTGAGATGGG
 AGGGCAGTGTGAGAAGAAAAGCAGGCTGGGGAAGAGGGATTGGAATGCAGAAGGA
 ACTTGGGGAAGGAGGAAGTCTTGCAGGCCGGGAGGGAAAGAAGAGAGGGGGAGCAG
 CTAAGTCTGCGTCAGAAGAGGTGGGGACTGCGAGAGGAGAGGCTGGGGCCTGCA
 GGGGAGCGCAGCAGCTTTTAGCATCGATCCAACTCTAAAGACTCGTGGCCTTTGCC
 TGACCTCGAGGGTCGGGAATAGACGCCTGTCTTTGTGGAGAGCGATACCCAACCGA
 GAAATGGGGCTGTTCCGAGCTGGGCCCTGCGCCTGGCCCAGGGCGAGGCTTCTCTG
 GCTCCGGGCTGGCCCCTGAGGGGCAGCACGCAGCCTGCAGCAGAGGGCGCTGTCTC
 AAGCTGTCTCTTGGGGGCGCCGCCCGCTTCCCTCCTCCGGGGCCGCTCGCTCCCA
 GGAAAGTGAGGCGGCTGGCGAGGACCGAGAGCCGGGGCCGCGCTGCGGAGGGAC
 CACACCTCCGGGAGTTCGAGGGGGACCCTGGCGCGGCGGGCCAGCCTTTCGGGCCG
 GCAGCGCCCCGCTTCCCCCGGTACGCGCTTGCGGGCCCGCGCCGCGCACCGCCCCG
 CAACCCCGCGCGCGTCCCGCGGGGGCGCTGCGTCTTCTGCCACACCGGCGCACCGC
 GGCCCCCTCTCCCCACACCTCCGGCCCGCACACCCGGCTCTCTCCACCCCTCCCCA
 CCCCTCTCTGCCCTCCCTCCCCATTCTCCCCCTCCCGCGAGGGGCGGGAGGGGGC
 GTGGCGGGGCGGGGTTTGTGTGGCTGGGACCCGGCTCCTCAAGCTCTGAGGACCCA
 GAGGCCGGGCGCGCTCCGCCCCGCGGCGCCGCCCTCCGTAACCTTCCAGTCTCCG
 AGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGTGCAGTTAAAGGCGCCACGGCGGAGACAGGT
 CTCACCGGTGTGTACCGTTGCGGCCCGCAGCGCCCGCGCGCTCTCTCCCCGACT
 CGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCGGCCAGGACCCGCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAG
 CGCAGAGACCCCAACGCCGAGACCCCGCCCCGGCCCCGCGCGCTTCTCCCGACG
 CAGTTTAGGACCTTTGTCGGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCTCAG
 GACGGTTCCATCAGTGCTTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCGAAC
 AGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCCGTGGCCATGCACCTGGGA

[0776]

CTGCCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGAT
TGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGG
AAAGATCTGGCTCACCGTCCTCTTCATTTTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCA
AAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGG
CTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGC
CCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTA
CCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGGGAGATAAAGAGTGAATTT
AAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTG
GACCTACACAAGCAGCATCTTCTCCGGGTTCATCTTGAAGCCGCCTTCATGTACGTC
TTCTATGTCATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGG
CCTTGTCCCAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTC
ACAGTGTTTCATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACCTGAATTGT
GTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCCGG
CTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGAT
GACGATGACAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAG
CTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAA
CCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTG
CTCCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTTCTTTTAC
TTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCCAGGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAGGTACTTTC
ATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAA
GCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCCTCCTGGGGTCTTTTTTG
CCAACCTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTCTTTTCATTTGCTTTGGAAGTTTAA
ATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTGGGAAGT
GAAAACTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATA
TGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTGCTAC
TATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGA
GGCTGTCTGTTGTATTTCATTGTGGTCATAGCACCTAACAACATTGTAGCCTCAATCGA
GTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCA
AATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCACTACTA
CCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGC
ATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCA
TTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGAGGAAGTTCTGTCGTTAAAAAC
AGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTT

[0777]

CAAAAGTTTGTGTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTTTAAGTGAAAATATAGCTAA
 TAACATGTGAAAAGAATAGAAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAG
 GAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTACT
 CCACATATTTTCAGTGAGGGTAAGTATTTTCCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAG
 CATTTTGTAATAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAATAAATAATTTTGT
 AATGTATCAAATACATTTAAAACATTAAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTG
 ATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCCGTG
 CCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAA
 ATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAG
 GACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGG
 GCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTG
 ATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCA
 AAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG
 CAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATT
 TCACACCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCG
 CGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGC
 CCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCCTTCTCGCCACGTTCCGCCGGCTTTCCCCGTCAA
 GCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACC
 CAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGG
 TTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTAATAGTGGAATCTTGTTCCAAAC
 TGGAACAACACTCAACCCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCG
 ATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTT
 AACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATG
 CCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGG
 GCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGC
 ATGTGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTG
 ATACGCCTATTTTTATAGGTAAATGTCATGAACAATAAAACTGTCTGCTTACATAAAC
 AGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATT
 AAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGG
 GCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTT
 TCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACT
 AAAGTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCT
 GATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGAAAAACAGCATTCCAGGTATTA

[0778]

GAAGAATATCCTGATTGAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCCTGCGC
CGGTTGCATTTCGATTCTGTTTGTAATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTCGTCT
CGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGTTGATGCGAGTGATTTTGATGA
CGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCC
ATTCTACCGGATTGAGTCTGCTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTT
GACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCG
ATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACCTGCCTCGGTGAGTTTCTCCTTCATTACAG
AAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTT
CATTTGATGCTCGATGAGTTTCTAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTT
TCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCT
TTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTG
GTTTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTCCGAAGGTAACGGCTTCAGCA
GAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCA
AGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGCGTGC
TGCCAGTGGCGATAAGTCGTGCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGA
TAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGC
GAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACG
CTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGG
AGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGG
GTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAG
CCTATGGA AAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCT
TTTGCTCACATGT

[0779]

[0780]

표 4: 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 61)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
GDF6 프로모터	148-1335
hGJB2 최소 프로모터	1336-1463
클로닝 부위	1464-1472
합성 바코드	1473-1480
5'UTR	1481-1842
GJB2(엑손 2)	1854-2531
3xFLAG	2544-2609
3'UTR(엑손 2)	2613-4019
bGHpA	4041-4265
클로닝 부위	4266-4299
3'ITR	4300-4429

[0781]

[0782] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 54)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
 TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC
 CATCACTAGGGGTTCTTGCGGCCGCACGCGTGGTAAGAACTTGCCCGAGTTTACAC
 AGCTAGTAAATGGTTGCATTAGTCAGGACAGCTAGCCTATATTACAATAACAACCCT
 CTCAAATCCTAATGGCTTAAAACAACAGAGGTTTAATTTATACTCATTAGCTGTTCA
 AGGCAGGAGGCTCTATTCTCTAATCCATACAGTCACTCAGGATCCAGGCTGGTGGAG
 ACCCTGCCATATTGTAGCCTCACCATTTAAACATGAAGAAGATAGAAAGTGAGGA
 GTCATGTAGGTTTTGTTCGTTGCCTCAGGCTAGGAGTGACAGGTCACCTCATCTCAC
 TCACAGCTCACTGCCCACAACCTAGTCACTTGTGACTGTGCGAGTTAAGCTTCTGTGTG
 TGAAGGAAGGAAAAGAGAATGGGATAAAGGTGAACATCAGCAGGCTCTACCACAGT
 AGTTTGAACCAAGACTTGAGCCTAGGTCATGTGGCTTCAGAATCTTTGCTCTTAATCA
 CACTAAACAGCCTCTGTAAGTCATCTTTCCTTCATCCAGTGCCTAAGAACATGCAGTC
 CAATGCCCTCATCCTTCAGAAGAAGTTGAGTGAAGTCAAGAGAAATTGAGTAGAGTGC
 CACAGCATGCCCAAGGCCACACACCCTGAGGTTGGCAGTAGGTCCTGAGTTAGAGTT
 GTCATTTCTTGGCTCCCCTGGTAGTAGTGGAAGGTAAGGTTTTGACATACTAGTTG
 GATGACCACGGGCAGGTCACCTAAATTGTCTAAGCATCGTTTGACCCCTGTAAGAAT
 TAAATGAAATAGCACCTGTAAAAGTGTCTGCACGGACTTACTGCTGTTAGTTTTGTTC
 CTTTCTTCCTGTTGTCACTGCACTTCCCTGCCTGTTACCCAGGCCATGCAGACCAGCC
 AGGCCTTCGACTTACAGTGCGGATAAGATTCCAAATCTCCACGGCTGGTTTCCATGC
 TTTCTTCCAGGCTTCTGAGGACCCTGTGCTCTGGTTTCTTCTATTTCTTTCTATTACT
 TTTCTGTTACTCTTGAGCACACTTGCTGGAAGCAATATGCATCCAGTTCTCCCTCTCT

[0783]

TGCCTCATTACACTTTGCAGAACAACCTCCAATCCCTTCCAACCAAGTAGTCCCTTTGA
 ATTTCTTGTCACCCAAGGAATCTCTCTGACAGGGGTCTTTGTTAGGGTCACACCCAG
 GAGATGGTTGATTATGGCTGAGTCCAGCCTGGAATGATGGGGGTGGGGGCAGCTTG
 GGTAGATGACTCAGTAAATCAAACAGAACAATGAAAGGAGGTCATGCTTGTCCATC
 TGCATTATTGAAGACAGCCATAAATGGCCTTACCCAGAGCGGGTCTGTACACCTG
 GAGAGCTGATCTGACCTCTCCAAGACCCCTGCAACTGAGTGTCTGGGATCTGTCT
 GCAACAAGTGCCTCGAGATTTGTAGGTGGGGGCCAGAGGGAGGGGTCTGCAGAC
 GAAGGGGCAGGTTTTCGGGGCACTTAGGGTTCTCATAGGTTGTAGTCACGAGCTC
 CAAGCTCTGAGGACCCAGAGGCCGGGCGCGCTCCGCCGCGGCGCCGCCCTCCGT
 AACTTTCCAGTCTCCGAGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGTGCGGTTAAAGGCGCC
 ACGGCGGGAGACAGGTCTACCGGTCAACCTGTTGCGGCCCCGAGCGCCCCGCG
 CGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCGCCAGGACCCGCCTAGG
 AGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACCCCGCCCCGCCCCGCG
 CGCGCTTCTCCCCGACGAGTTTAGGACCTTGTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGT
 GAGACCCGCGTCTCAGGACGGTTCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGA
 GGAAGGCAGCCGAACAGCGCTACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCGG
 TGGCCATGCACCTGGGACTGCCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCAGAGTAGAAG
 CGCTAGCCACCATGGATTGGGGCAGCTGCAGACGATCCTGGGGGTGTGAACAAA
 CACTCCACCAGCATTGGAAGATCTGGCTACCGTCCTCTTATTTTCGATTATGA
 TCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCA
 ACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCC
 ACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGG
 CCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGGAG
 ATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGA
 AGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTCCGGGTGATCTTCAAGC
 CGCCTTCATGTACGTCTTCTATGTATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTG
 AAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCCAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACG
 GAGAAGACTGTCTTACAGTGTTTATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTG
 AATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAG
 CCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGAC
 ATCGACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGA
 GGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTCCCAACACAAAGATT
 CTGACCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATG

[0784]

CCACAATGGAGCTCTGCTCCCCTAAAGCCTCAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTG
TCTTAATTTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCCAGGCTGTTAGGGGTAT
TGGTGTAAGGTAATTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTCTCTG
AGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCC
TCTGGGGTTCTTTTTGCCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTTCAT
TTGCTTTGGAAGTTTTAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTG
TTACACTTTTTGGAAGTGAAAACCTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATG
TTCTGGATAACCATTATATGTTCCTCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAAT
GGTATGTCATTGCTACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGTTATGAATACT
TTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTCAATTGTGGTCATAGCACCTAACAA
CATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATA
GCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTGTGTAAGAAATACAGACTGG
ATGTACCACCACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCA
TGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATT
TTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAG
TTTCTGTCTGTTAAAAACAGATTTGGAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAG
ATGAGCTTTGTCTACTTCAAAGTTTGTGTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTTTAA
GTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATA
TTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTT
TCCAAAAATGGTACTCCACATATTTCACTGAGGGTAAGTATTTTCTGTTGTCAAG
AATAGCATTGTAAAAGCATTTTGTAAATAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGT
AACTAAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAAAACATTAAAAATATAATCTCT
ATAATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTG
TTTGCCCTCCCCCGTGCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTC
CTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGG
GGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCAT
GCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTGAGCTGACGTGCCTCGGACCG
CTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT
GAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGT
GAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTAC
GCATCTGTGCGGTATTTACACCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGT
AGCGGCGCATTAAGCGCGCGGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTT
GCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCCTTCTCGCCACGTTTCGC

[0785]

CGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCT
TTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCA
TCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTAATAGTG
GACTCTTGTTCCAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATT
ATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTAAACAAAA
ATTAAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCACTCTCAGT
ACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCT
GACGCGCCCTGACGGGCTTGCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACC
GTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGA
CGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGAACAATAAACT
GTCTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAAC
GTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGC
TCGCGATAATGTCGGGAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGATGGGAAGCCCCGA
TGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGA
TGAGATGGTCAGACTAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCA
TTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGGAAAAAC
AGCATTCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCT
GGCAGTGTCTCTGCGCCGGTTGCATTGATTCCTGTTTGAATTGTCCTTTTAACAGC
GATCGCGTATTTCTGCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGAT
GCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGA
AATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCAGGATTCAGTCGTCACCTCATGGTGATTTCTCA
CTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGA
GTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTGAG
TTTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATA
TGAATAAATGCGAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCTCATGACCAAAA
TCCCTTAACGTGAGTTTTCTGTTCCACTGAGCGTCAGACCCGTAGAAAAGATCAAAG
GATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAAACC
ACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAA
GGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTA
GTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAAT
CCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTC
AAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCA
CACAGCCCAGCTTGAGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAG

[0786]

CTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAG
CGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGG
TATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGAT
GCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCCTTTTACGG
TTCTTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT

[0787]

[0788] 표 5: 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 54)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
IGFBP2 프로모터	148-1660
hGJB2 최소 프로모터	1661-1788
클로닝 부위	1789-1797
합성 바코드	1798-1805
5'UTR	1806-2167
GJB2 (엑손 2)	2179-2856
3xFLAG	2869-2934
3'UTR (엑손 2)	2938-4344
bGHpA	4366-4590
클로닝 부위	4591-4624
3'ITR	4625-4754

[0789]

[0790] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 17)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCGTCGGGCGACC
TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATC
CATCACTAGGGGTTCTGCGGGCCGCACGCGTGGTCCCATGGCTCTGTAAAAATCAAA
GAAACATCTTTTCCAACAGCCCTTTCAAACCTCCTCATCGCATCTCACTGGCTGATTCA
GTCATTTAAACCTGCTTCTCCCTAAAGCTGATCACTGGCTAAGCTAATAGGGTTTCCG
GGATTGGTTTAGCCTGATACTAATCCAGGTCTACCTTCAGGAGCCAGACCAAACCTGC
CTATTGGCATTGCATTCTTGCAGTAGGGAGGGGAGGTATGGATGGTGTGGAGTCCAC
CACAAGGTCCATGCCAGTCTTTGCTGAACCAGCATCAGACTCCATCAAGCAACAGAT
GAGAGGTTCCATGATAAAGTGGCCCTCAGCAATCCCCATCCATTGCTGTCTAGGAAG
AACAGTGCTTGTACACAGGTTTAGGACCTCAGTCTTGGCTGTAATCTTCTGGTTTACT
TTGCCAGCACCAAACAGAAGGAAAGAAAGGGCTCAAATTTGACCAAATAAATTATG
CTTCTCCTTCCAGAGATAACCTTGAGTCCTGTCTAGGAAGATATTAGAATTGTAAAG
AAAAAAAAAATTACTCCTTATCCTATGGCAAGTGGAGTCTATGTCTACTTCAGCTGA
AATTAATCCTGTCCATAATAGATGACCCTTGCTCAAGCTGGCCAGAAGCCATACCA
ACCAGCACGAAGGTTAAACTATTATTAGTTTTTTCTGTGATTTTCATTTTCAGGCCA
AGTTTTAGAACAAATAAGATTTTAAGAATAGGAAGTAAGTAAGATTCTGCATATCCT
GTTCTCTTAGTCAGCTGAATTTTTTTTTTTTTTTTTTAGTCCTAACTCAGCCTCCCAA
AGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCACCAAGCCTGGAATCTATGTCTTACAG
TTATGAGAATCAACAGCTAGCTCATTATGGGCAAGGTGATGTCACTCTGGCTTCTCA
ATGAAAATGGCATTCTCCTTGGAAAAGGTCATAGCCAGTCAGTCAGTCAGTCACG
GGAGCGCAGCGGCTTCTAGGGGTGAGTGGGACCCACGCGGCCCCACCTGCTCCTCCC
GCGCGCGGCCCCACCCCCCTGCCCGCCCCGCGCTGGTTTATAGAAGCTCTGAGGACC
CAGAGGCCGGGCGCGCTCCGCCCCGCGGCGCCGCCCCCTCCGTAACTTTCCCAGTCTC
CGAGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGTGCGGTTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAG
GTCTCACCGGTCGTGTGTTGTTGCGGCCCCGCAGCGCCCGCGCGCTCCTTCCCCGAC
TCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCGGCCAGGACCCGCTAGGAGCGCAGGAGCCCCA
GCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACCCCGCCCCGCCCCGCGCGCTTCTTCCCCGAC
GCAGTTTAGGACCCCTTGTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCTCA
GGACGGTTCCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCCGAA
CAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCGTGGCCATGCACCTGGG
ACTGCCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGA
TTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTG

[0791]

GAAAGATCTGGCTCACCGTCCTCTTCATTTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCTGC
AAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAG
GCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGG
CCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCT
ACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATT
TAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGT
GGACCTACACAAGCAGCATCTTCTTCCGGGTATCTTCGAAGCCGCCTTCATGTACG
TCTTCTATGTATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCT
GGCCTTGTCCTCAACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCT
TCACAGTGTTTCATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATT
GTGTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCG
GGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGG
ATGACGATGACAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTC
AGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGC
AACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTC
TGCTCCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTTCTTTC
ACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCCAGGCTGTTAGGGGTATTGGTGTAAGGTACT
TTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAA
AAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCCTCCTGGGGTTCTTT
TTGCCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTCTTTTCATTTGCTTTGGAAGTT
TTAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTGGGA
AGTGAAAACCTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATT
ATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTTCGC
TACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTG
AGAGGCTGTCTGTTGTATTTCATTGTGGTCATAGCACCTAACAACATTGTAGCCTCAAT
CGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATG
TCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCAACTA
CTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCA
GCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTAC
CATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAAGTTTCTGTCGTTAAAA
ACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTAC
TTCAAAAGTTTGTGTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTAAAGTGAAAATATAGCT
AATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTAT

[0792]

AGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTA
CTCCACATATTTTCAGTGAGGGTAAGTATTTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAA
AGCATTTTGTAAATAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAACATAAAATAATTTT
GTAATGTATCAAATACATTTAAAACATTAATAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGC
TGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCG
TGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCTAATAAAAATGAGGA
AATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCA
GGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTG
GGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGT
GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC
AAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGC
GCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTAT
TTCACACCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGC
GCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCG
CCCCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTGCGCGGCTTTCCCCGTCA
AGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCGATTAGTGCTTTACGGCACCTCGAC
CCCCAAAACTTGATTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACG
GTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCCTTAATAGTGGACTCTGTTCCAAA
CTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCC
GATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTT
TAACAAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGAT
GCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACG
GGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTG
CATGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGT
GATACGCCTATTTTTATAGGTAAATGTCATGAACAATAAACTGTCTGCTTACATAA
ACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGA
TTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTC
GGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTG
TTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGA
CTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTC
CTGATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGAAAAACAGCATTCAGGTAT
TAGAAGAATATCCTGATTACAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTGC
GCCGGTTGCATTTCGATTCCTGTTTGTAATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTTTCG

[0793]

TCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGA
 TGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTT
 GCCATTCTCACC GGATT CAGTCGTC ACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATT
 TTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGAC
 CGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAAC TGCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTAC
 AGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGT
 TTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGT
 TTTCTGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATC
 CTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGG
 TGGTTTGTGGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAG
 CAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTT
 CAAGAACTCTGTAGCACC GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCT
 GCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCG
 GATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGA
 GCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCA
 CGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGTAAGCGGCAGGGTCGGAACA
 GGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTC
 GGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGG
 AGCCTATGGA AAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGG
 CCTTTTGCTCACATGT

[0794]

[0795]

표 6: 작제물 서열의 성분 (SEQ ID NO: 17)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
RBP7 프로모터	148-1244
hGJB2 최소 프로모터	1245-1372
클로닝 부위	1373-1381
합성 바코드	1382-1389
5'UTR	1390-1751
GJB2 (엑손 2)	1763-2440
3xFLAG	2453-2518
3'UTR (엑손 2)	2522-3928
bGHpA	3950-4174
클로닝 부위	4175-4208
3'ITR	4209-4338

[0796]

[0797] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 38)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
 TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC
 CATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGGTAAATAGCTTCCAACGTTTCCACC
 CCACCAGCCCTTGCACTACTCCCTGTAAGTGGCCCTGAGCTTTCTAGTCTTGACTGAAA
 AGCGGGGAGGCAATGTGGTCTCTCCTGGTGCAGTGTCCCGAGGAAGGCCTGCTCCGC
 TTCCCCGGAGGAGTCTTCAAAGGATGGAGGTAATTAATAAAAACAACCCCTGTACCT
 CCTCTAAGTGGTCATTAATTAATAAAGAACCTCCAGGCTCCTATAGGAGAGGTCTGT
 GCACCCCGCGGGCTATGAGAAGGCTGGATCACCCAGAAAGACTGAGGATGTGTCCT
 GGCAAAAACACAGCCTGCCCCCTCACACTGCTCCCCACGGGTGCACTAGGGAGGAAG
 AGTTCCCTCGAGGGCCTGAGCAGGCGCCCCACACCTGCACCCGTGCAGAGGGGGCT
 GGGCCCGCCCTCTGCGCTCCCGAGGGAGAGCCCTACCCCTGCATCCCCGGTACCCC
 GTTCCCTCCAAGGGCCGGAAGAGGGCCCCGCGCACTGTGCACTTCTTAGGGGTCCC
 CCACCCCTGCGCCCCCGCCACGGGAAAAAGGTCCCCGCTCTGCGCATCCGGCCCCGGA
 GGGACAGCCCCGGTCTGCACTCCTTGCTCCTCAGGGGGACGGTCCGCGCCCAGCGG
 CTAGTGCGCCCCGGGTAGGTGGGGGCGGGGGCTCGTCGAGTGACAGCGCTCGCCT
 CCCGCAGCCCGCCCGAGCCGCGTCAGGGCAGAAGCTCTGAGGACCCAGAGGCCGGG
 CGCGCTCCGCCCCGCGGCGCCGCCCTCCGTAACCTTTCCAGTCTCCGAGGGAAGAG
 GCGGGGTGTGGGGTGCGGTTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAGGTCTCACCGGTT
 CGTGGGTGTTGCGGCCCGCAGCGCCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCT

[0798]

CGGCGGCGCCCGGCCAGGACCCGCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACC
 CCAACGCCGAGACCCCCGCCCGGCCCGCGCTTCCTCCCGACGCAGTTTAGGA
 CCCTTGTTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCCTCAGGACGGTTCCA
 TCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCCGAACAGCGCTCACCT
 AACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCCGTGGCCATGCACCTGGGACTGCCTTGAGA
 AGCGTGAGCAAACCGCCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGATTGGGGCACGCT
 GCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGGAAAGATCTGGC
 TCACCGTCCTCTTCATTTTTTCGATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTG
 GGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACG
 TGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGAT
 CTTCTGTGCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGA
 GAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGAGATAAAGAGTGAATTAAGGACATCGAG
 GAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAG
 CAGCATCTTCTCCGGGTCATCTTGAAGCCGCTTCATGTACGTCTTCTATGTCATG
 TACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCCAAC
 ACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTTCATG
 ATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAA
 TTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAG
 ACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGACAAG
 TAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTC
 AGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTGTGAAACC
 CCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCCTAAAGC
 CTCAAAACAAAGGCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTCTTTCACTTAAGTTAGTTC
 CACTGAGACCCCAGGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAAGTACTTTCATATTTTAAAC
 AGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTTCCA
 CAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCTCCTGGGGTCTTTTTGCCAACTTTCCC
 CACGTAAAGGTGAACATTGGTCTTTCATTTGCTTTGGAAGTTTAAATCTCTAACAG
 TGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTTGGAAGTGAAAACTTTGT
 AGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATAACCATTATATGTTCCCCCTG
 TTTGAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTGCTACTATGATTAAAT
 TTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTT
 GTATTCATTGTGGTCATAGCACCTAACAACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGA
 CTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGA

[0799]

TGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCACTACTACCTGTAATGA
CAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGA
ACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTTAATGGGG
AGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCTGTTAAAAACAGATTGGA
AGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAGTTTGT
TTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTAAAGTGAATAATAGCTAATAACATGTGAA
AAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAAC
CTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAATGGTACTCCACATATTTC
GTGAGGGTAAGTATTTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAGCATTGTGTAATA
ATAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAATAAATAATTTGTAAATGTATCAAA
TACATTTAAACATTAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGA
CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACC
CTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCAT
TGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGG
GGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAG
CTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCC
ACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCCCCGA
CGCCCGGGCTTTGCCCCGGCGGCCCTAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCA
GGGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCGCATA
CGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTG
GTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTC
GCTTTCCTCCCTTCCTTCTCGCCACGTTCCCGGCTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCG
GGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACT
TGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCT
TTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAACTGGAACAACA
CTCAACCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCT
ATTGGTTAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATAT
TAACGTTTACAATTTTATGGTGCATCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTT
AAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCT
CCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAG
GTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATT
TTTATAGGTTAATGTCATGAACAATAAACTGTCTGCTTACATAAACAGTAATACAA
GGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAAC

[0800]

ATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGT
 GCGACAATCTATCGCTTGTATGGGAAGCCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACAT
 GGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCT
 GACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCA
 TGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGAAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATAT
 CCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTGCGCCGGTTGCATT
 CGATTCTGTTTGTAAATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTCGTCTCGCTCAGGC
 GCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAA
 TGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACC
 GGATTCAGTCGTCACCTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGG
 AAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGGATACAGGAT
 CTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTT
 TTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAAATTGCAGTTTCATTGATGCT
 CGATGAGTTTTTCTAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTG
 AGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCG
 CGTAATCTGCTGCTTGCAAAACAAAAAACACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCC
 GGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGAT
 ACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGT
 AGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGG
 CGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCA
 GCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGAGCGAACGACCT
 ACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAA
 GGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCA
 CGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCC
 ACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGA
 AAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTACGGTTCTTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCA
 CATGT

[0801]

[0802] 표 7: 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 38)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
GJB6 프로모터	148-882
hGJB2 최소 프로모터	883-1010
클로닝 부위	1011-1019
합성 바코드	1020-1027
5'UTR	1028-1389
GJB2(엑손 2)	1401-2078
3xFLAG	2091-2156
3'UTR(엑손 2)	2160-3566
bGHpA	3588-3812
클로닝 부위	3813-3846
3'ITR	3847-3976

[0803]

[0804] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 7)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC
CATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGGTTGTACAGGAGATAGTCAGGGAAT
TAGTAATTTTCAAAGAGGTGACTTTGAATTCAAACCTAAATATCATCTTCAGCTGAA
ACAAAGAAGGGGTGCAGTTATGAGGAAGTGACCAGGTAAAGCATGGCAAACAAAG
GTAAAGTTTGTTATGCGTATTTAAGTCAGAGCCCTCTCCATTGATAAGAGTTTCCAGT
AATTTAGTGCCATCCTTTTCTTGCTATAGAGTTCTCGTCTCTATCTGAGCACGCAAAA
ATAACATGCTTTCTTGCTTTCTTGAAGTTGGGCATGGCCATTGACTTGCCTTAGCCCA
TATTTTCTGTGAAGTGGTCTTCAAAAACCTATATTTCTGCCATAGAGTCACTTACTT
AACCTGCCCTATTTAAAGGGGCTAATGCCTGATAGAATGTCGCTGCATAACTCCATC
TGTGTGTGGTCCCTGCATCCATGACAACCAAAACCCAGATGCAGAAATTGTTCTAA

[0805]

TCACATAGATTACCTAGAAACCGGAAGGGCCTTGAAGTCAAAAGCATTGAGAGAA
CATGCTGAACAAATTGAATTTGCAGTTTATCTGGCCAGGGAGGATGGAGAGGGGAT
GGGCACTTGGTCTGAGTATTTTGTCTCATTCCAACAGAAATTACTAGATTTACC
AAAAAATCTACAAGTGGTAGTGTGATAGAGTCAGGCAGAGGAATTGACCATAGATA
AGGTGCTCAGGACTCCTAGAGTCAGCTTCTGGTATGTGAGAAAGAAGTGAGAACAG
AGCCCATGGCATATGAAGAAGATATTACAGAAAAAGAAAGCTGCCTTCCACGCAA
ATCATTTCTTTACAAAGGCTTGTTAACTCCTGCAGTGCCAAGAAGCTGAATGCAGCG
GCAGACATCCTGGTTCGGGCCCCAGGAAGCTCAGCCGGGTTTAATGTGGATGAGGGT
TTAATGATGTACACGCAGAAGTGTTTGACAAATGAAGAAGGTCCTCATTTCTGGAA
CATGTGCCGGTTCTCCGAGGGAACCTCTAAAAGGCTGTAAGCTCATGTAGGAAAAGC
TGAGCTAGATTCTTAAGGGCAGAGATGTGCTCACATTTCTTTGCATCCCTAGTTCCCA
GCACAGTGCAAGGCGCTGCAAACATTTGCTGAACCCAGGGTCTCGTGTCTT7GACTG
TCCAGCAGAGGGCCGCTCTGGGCGGGGCTCTCGGGACCTGAGGGCTGAGAGAAGGA
AGGCCAGGGGGTGGCCAGTCATCGCCGCGGGGCGGGTGGGAGGGGTTTGGCAG
CGGCAGGCGCGCGCGCGCGGCGGAGGCGGAGGCGGCCCCGGAAGCTCTGAGGA
CCCAGAGGCCGGGCGCGCTCCGCCGCGGCGCGCCCCCTCCGTAACTTTCCCAGTC
TCCGAGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGTGCGGTTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGAC
AGGTCTCACCGGTGCAAACCTGGTTGCGGCCCCGCAGCGCCGCGCGCTCCTCTCCCC
GACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCCGGCCAGGACCCGCTAGGAGCGCAGGAGCC
CCAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACCCCCGCCCCGCCCCGCGCTTCTCCC
GACGCAGTTTAGGACCCTTGTTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCC
TCAGGACGGTTCCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCCG
AACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCGTTGGCCATGCACCTG
GGACTGCCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATG
GATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCAT
TGGAAGATCTGGCTCACCGTCTCTTCAATTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCT
GCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCC
AGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCCACATCCGGCTATG
GGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGC
CTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAA
TTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTG
GTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTCCGGGTCACTTTCGAAGCCGCTTCATGTA
CGTCTTCTATGTCATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGC

[0806]

CTGGCCTTGTCCTCAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGT
 CTTACAGTGTTCATGATTGACAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCAGTAA
 TTGTGTTATTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCC
 GGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAG
 GATGACGATGACAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCT
 CAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCTAACACAAAGATTCTGACCTTAAATG
 CAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCT
 CTGCTCCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTCTTT
 CACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCAGGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAGGTAC
 TTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAA
 AAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCCTCCTGGGGTTCTTT
 TTGCCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTCATTTGCTTTGGAAGTT
 TTAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTTGGA
 AGTGAAAACCTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATT
 ATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTTCGC
 TACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTG
 AGAGGCTGTCTGTTGTATTTCATTGTGGTCATAGCACCTAACAAACATTGTAGCCTCAAT
 CGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCTTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATG
 TCAAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCAACTA
 CTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCA
 GCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTAC
 CATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAAA
 ACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTAC
 TTCAAAAGTTTGTGTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTTTAAGTGAAAATATAGCT
 AATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTAT
 AGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTA
 CTCCACATATTTAGTGAGGGTAAGTATTTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAA
 AGCATTTTGTAAATAATAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAATAAATAATTTT
 GTAATGTATCAAATACATTTAAAACATTAAAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGC
 TGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCCCTCCCCG
 TGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGA
 AATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCA
 GGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTG

[0807]

GGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGT
GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC
AAAGTTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGC
GCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTAT
TTCACACCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGC
GCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCG
CCCCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCCGTCA
AGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGAC
CCCCAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACG
GTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAA
CTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCC
GATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACCGGAATTT
TAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGAT
GCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACG
GGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTG
CATGTGTCAGAGGTTTTACCGTTCATACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGT
GATACGCCTATTTTATAGGTTAATGTCATGAACAATAAACTGTCTGCTTACATAA
ACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGA
TTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTC
GGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTG
TTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGA
CTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTC
CTGATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGAAAAACAGCATTCAGGTAT
TAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTGC
GCCGGTTGCATTCGATTCTGTTTGTAAATTGTCCTTTTAAACAGCGATCGCGTATTTG
TCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTGA
TGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTT
GCCATTCTACCGGATTCAGTCTGCTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATT
TTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGAC
CGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTAC
AGAAACGGCTTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGT
TTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCTCATGACCAAAATCCCTAACGTGAGT
TTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATC

[0808]

CTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGG
TGGTTTGTGTTGCCGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAG
CAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTT
CAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCT
GCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCG
GATAAGGCGCAGCGGTTCGGGCTGAACGGGGGGTTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGA
GCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCA
CGCTTCCCGAAGGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACA
GGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTC
GGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGG
AGCCTATGGA AAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGG
CCTTTTGCTCACATGT

[0809]

[0810] 표 8: 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 7)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
PARM1 프로모터	148-1463
hGJB2 최소 프로모터	1464-1591
클로닝 부위	1592-1600
합성 바코드	1601-1608
5'UTR	1609-1970
GJB2 (엑손 2)	1982-2659
3xFLAG	2672-2737
3'UTR (엑손 2)	2741-4147
bGHpA	4169-4393
클로닝 부위	4394-4427
3'ITR	4428-4557

[0811]

[0812] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 100)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCCAACTC
CATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGGTTGTGCTGCGAGGGCTTCATCTCC
TAAGCACTAAATGCTAAATTCCTCCCTCCACGCCCATCGCCACTGTCCTCACGGATC
CTCGCAGCAGCTTCCCAATCGGTCTCCCTGTCTCCAGCCTCACCACCCCACTAAG
ACCATTCATGAAAACAGAGACAACCAAGGAGACAGTCACCCAATGCTGTCCCTTCA
GCTTGCATTATTTCTGACAAGACAGCTCTGCCATCCATGGAAGCCTGTGTTTGAAG
ATCTCTGACATAAAGGTCCCTTGCGAGAGCTAGACGTGATTCTAAAATTGGGAACACA
GGAATAAAAATCAAATCTTGAGTAGAAGTAGCTGAAAATTGCAGTGATTCGGGGAA
GCTTGGCTTCTAACTCCCCACTGTTTGAAGATGGGCTTGTTTGTTTTTTAAACAGCC
AACATAATTCAGCTGGAGGAGGTACAAAGAATTTTCTATTCCTTGTTTCTGTAGAAA
TCGATGGACTTTAGCTTGTCTAATTGTCCCCCTGCCTTTAGTATCTAAAATAAAATA
ACCCTCGTTGCTTGCACTCAACGCATTTCTGCGTCTTGCGTCTATGGCTAAACG
AGTATTAATTAGACAGTCCGCAGAGAGCTGGCTGGGGATAGAAGGGGAGGTGGGGG
AGAAGGGCAGGGATCACAGCAGGGTGGACTCGTGGCCCTGATTTGGGATCCTGACA
GCAACTTACTAGGTGGCCTGAGGGCTGGGTGCCAGGGGAGGCAGCGGGTTCCAGTA
GCATCTGACCTGCATTAGGGACAGGGGCGCGCGGAGGGGGCGAAGGGGGCGGGG
GTGGGGGGAAGGTGGCTGGGTGAAGCCCAGCTTCGCAGCTAGCTGTGGGCAACAG
AGGGAGTAAGGGGGGGAATGAGGCTGGGGCCAGGCGCCAGCAGCAGCCACGCCC
CCCACCTCCCCGATTTTLAGGGAAAATTCTCAAAGCTCTCGCATCCTCCTCTGCCT
CCTTCCACCTCCACCTCCCAGCCTCCACTGAGACCTCTTAAAACCACCCAGGGG
CCGCCGGGGGATGAGGCCGGGAACGGGCTGGACTGAGGGCGGGGGCTCGGGGGC
AGCGGACGGGAAACGCCTCGAAAGCAGCCAGACCCGGCGACTGAAATGAGGCGGA
GGAGCTTGGCGAGGGGAGGCGCAGGCTCGGAAAGGCGCGGAGGCTCCAGGCTCCT
TCCCAGTCCACCGCTCTCCTCGTGACCTCCGAGTCACCCCGGAAGCTCCCGCCACT
GCCGGGCGAATAGACCCCGCGGACCCCAAGCGCGCGGGGCCGGGGCCCTAGTTC
AGGCCCTCGCTGCCCCTTTAAGGGTTCGAAACTTTCCCCCGGTATCAGATGAGC

[0813]

CTCGTCACATCCGTTGGCCGTGGCAAGCTCTGAGGACCCAGAGGCCGGGCGCGCTCC
 GCCCGCGGCGCCGCCCCCTCCGTAACCTTTCCAGTCTCCGAGGGAAGAGGCGGGGTG
 TGGGGTGCGGTTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAGGTCTCACCGGTCTACGCTG
 TTGCGGCCCCGACGCGCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCG
 CCGGCCCCAGGACCCGCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGCC
 GAGACCCCCGCCCCGCCCCGCCGCGCTTCTCTCCGACGCAGTTTAGGACCCCTGTT
 CGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCTCAGGACGGTTCCATCAGTGCC
 TCGATCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCCGAACAGCGCTCACCTAACTAAC
 AGCTGCTGAGAGCTGGGTTCCGTTGGCCATGCACCTGGGACTGCCTTGAGAAGCGTGA
 GCAAACCGCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGATTGGGGCACGCTGCAGACG
 ATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGGAAAAGATCTGGCTCACCGTC
 CTCTTCATTTTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATG
 AGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACG
 ATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTC
 CACGCCAGCGCTCCTAGTGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGA
 GGAAGTTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAA
 ACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTC
 TTCCGGGTGTCATCTTGAAGCCGCCTTCATGTACGTCTTCTATGTCATGTACGACGGCT
 TCTCCATGCAGCGGTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCTCAACACTGTGGACT
 GCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTCATGATTGCAGTGT
 CTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATATTG
 TTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACG
 GTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAAATA
 GACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAG
 CATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGC
 CTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCCTAAAGCCTCAAAACA
 AAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGAC
 CCCAGGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAAGGTACTTTCATATTTTAAACAGAGGATAT
 CGGCATTTGTTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTTCCACAGAGGACA
 CAGAGAAGGTTTGGGTGTCCTCCTGGGGTTCTTTTGGCAACTTTCCCCACGTTAAAG
 GTGAACATTGGTCTTTTCATTTGCTTTGGAAGTTTAAATCTCTAACAGTGGACAAAGT
 TACCAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTGGAAAGTGAAAACCTTTGTAGTATGATAG
 GTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGC

[0814]

TCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTGCTACTATGATTTAATTTGAAATATG
 GTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTCATTG
 TGGTCATAGCACCTAACAACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTC
 CTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGT
 GTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCC
 AACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTA
 AAGAGGTGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATG
 GGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAAAACAGATTGGAAGACTGGACTC
 TAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAAGTTTGTGTTACCCC
 TTCAGCCTCCAATTTTTTAAGTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAA
 GCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGC
 CATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTACTCCACATATTTCAAGTGAGGGTAA
 GTATTTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAGCATTGTGTAATAATAAGAATA
 GCTTTAATGATATGCTTGTAACATAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAAA
 CATTAAAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTA
 GTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGC
 CACTCCCCTGTCCTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAG
 GTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGG
 AAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAG
 CTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCT
 GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCAGCGCCGGGCTT
 TGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGA
 TGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCGCATACGTCAAAGCAA
 CCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGC
 AGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTCCCTT
 CCTTCTCGCCACGTTGCGCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTT
 AGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTTGGGTGA
 TGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAG
 TCCACGTCTTTAATAGTGGACTCTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCT
 CGGGCTATTCTTTGATTATAAGGGATTTTGCCGATTTGCGCCTATTGGTTAAAAAA
 TGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAAT
 TTTATGGTGCATCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGATAGTTAAGCCAGCCCCG
 ACACCCGCCAACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGC

[0815]

TTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCGTC
 ATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTAA
 TGTCATGAACAATAAACTGTCTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGA
 GCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATT
 TATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCTGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATC
 GCTTGTATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCG
 TTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGC
 CTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTA CTCTGATGATGCATGGTTACTCACCAC
 TGCGATCCCCGAAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGA
 AAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCTGCGCCGGTTGCATTTCGATTCCTGTTTGT
 AATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATG
 AATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTT
 GAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCGGATTCAGTCGTC
 ACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTT
 GTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATAACCAGGATCTTGCCATCCTAT
 GGAAGTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGG
 TATTGATAATCCTGATATGAATAAATGTCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTC
 TAATCTCATGACCAAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCC
 GTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCT
 TGCAAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTAC
 CAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCC
 TTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACAT
 ACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCT
 TACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTTCGGGCTGAA
 CGGGGGGTTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGA
 TACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGA
 CAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAG
 GGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCTGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGC
 GTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAAC
 GCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT

[0816]

[0817] 표 9. 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 100)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	121-147
BACE2 프로모터	148-1551
hGJB2 최소 프로모터	1552-1679
클로닝 부위	1680-1688
합성 바코드	1689-1696
5'UTR	1697-2058
GJB2(엑손 2)	2070-2747
3xFLAG	2760-2825
3'UTR(엑손 2)	2829-4235
bGHpA	4255-4481
클로닝 부위	4482-4515
3'ITR	4516-4645

[0818]

[0819] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 101)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC
CATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGGTGAAGAAACCTGCATTTCTTACAC
TTCAGTGTACTTTCCCATATTTAACTCCAAGATTTTGTTAATTTGTTTGGTTTTCTT
TTCTCAAACAAAATTATGCTCAGACTGAAAACCCTAGATTTGTTCCCTATTGCATCTT
CATTTCTTCCCAAACATTCCATAAAACGTGACCTACATTAAGTTAGCAAGTTAAGTCT
GAAAGCGTCTACCTTCCCTGGGGAGGGGAAGGTGTAGGCAGGGCAGAGATTTGTA

[0820]

GTCCAGCCCTCTTGCCACAAATTATGAATTAGAGAGGAATGACTTTGCTTTTTTAATG
 ATCTCCAGAGAATTTTCCATCATTTCCCTCTCTTCACCCAGCTCCTTTGCAACCACTG
 CCAGAGAAGTCTTCCCTTTAGCTTCTTAAACATCGATCCTAAAACACTTCCAGACACCT
 GTGCTGCTCCTTTTCAGTTCCCATGGAGATTAGGCTGTGTAACAATCTCGCAAAGACG
 TCCCCCTCCGTCTCCTCATCCTCTTTTCAAACCCCTTTTACGATTTCCCATCTCACTCAG
 CATGACAGTCAAAGTCCCTGTGATGGCCAACTTCTGCATCACCTAGCCAGTCTGCCA
 CCGCCAAAACCTCTCCAGCCTCATCTTACACTTGTTCTCTGCTTGGAATCTTCCCTCCC
 CTCCTTGAGGAACCTTTCTCAAATGTCACCTTCCCTCAATACTCCCCCTCCTCCATTTA
 AAACCTATAAACTTCCAACCTCTCTAAGCCCCCTAAAGTACTCTATATTTAACTTATTGTA
 TAAACTACTGTCCCTACTTGTAAGTTCCAAGATTGCAGGGATTACCCGCTTTGTTCAT
 CTGCTGTCTGCCAAGGTCTAGAACAGTGCAAGTTACCCAACAGGAGTTCAATAAACA
 GCCATTCAATTAACAAATATTTGTGTGAGCACTTCGTCCCGTCCAAGTTTGTTAAATCA
 AGACAAATAAGACACCGTCCCTGCCTTTAACGCACCAGATGGAGAAATGCACCACA
 GACATAAATGTGCAATACAGGCCTGACACTACGGCCACAAGCAAGTCAAAGAACGT
 GCCAAAAGTTCAAGAGGAAGAAGCCTCGGCTTCGCCTTTTCGGGAGACCAGTCCAGCTT
 TCCACCATCACGTGCTCATCAGGGACCATCTCCGGGGGTCTCCTCTAGACCCCAAG
 GGAGGAGCGGGTCCCGCCCGCCATTCCAGGTCTCAGAGTTTACTTGTCCAGAGATG
 CAACTTCCGGCCTCTTCAGGCCGGGCAAGATTTAAGGAAAGAAAAGAAACATAAGG
 ACCTCCGTTCTTCGGTCTCCGTCCCCCTCCCCTCCCCCGCGTGCCCCACCTGTTCCCG
 GCGTCCCCCTTCGGCTACTCCCGGCGTTTGCGCAAGCGGTCCCACGTGGGCTCGGGCG
 GGGCTAGCGCCGCGGCGGGGGGTGGGCACGCCCTAGCGCATAGCTGGCTTCTGATT
 GGCTTTCCAAGCTCTGAGGACCCAGAGGCCGGGCGCGCTCCGCCCCGCGGCGCCGCC
 CCTCCGTAACCTTTCCAGTCTCCGAGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGTGCGGTTAAAA
 GCGGCCACGGCGGGAGACAGGTCTCACCGGTGCCAAAGCGTTGCGGCCCCGCAGCG
 CCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCCGGCCCCAGGACCCG
 CCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACCCCCGCCCCGG
 CCCCCGCGCGCTTCTCTCCCGACGCAGTTTAGGACCCCTGTTTCGCAAGAGGTGGTGT
 GCGGCTGAGACCCGCGTCTCAGGACGGTTCCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACT
 GGAGGAGGAAGGCAGCCCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGG
 GTTCCGTGGCCATGCACCTGGGACTGCCCTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCCAGAGT
 AGAAGCGCTAGCCACCATGGATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGA
 ACAAACACTCCACCAGCATTGGAAAGATCTGGCTCACCGTCCTCTTCATTTTTCGCAT
 TATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGT

[0821]

CTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCAT
CTCCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTA
GTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGG
GGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCA
TCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTTCCGGGTCATCTTCG
AAGCCGCCTTCATGTACGTCTTCTATGTATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCT
GGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCTCAACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCC
CACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTTATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCT
GCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAA
AAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCA
TGACATCGACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGA
TGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAG
ATTCTGACCTTAAATGCAACCATTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAG
ATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGC
CTGTCTTAATTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCAGGCTGTTAGGGGT
TATTGGTGTAAGGTACTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTCTTTCT
CTGAGGACAAGAGAAAAAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGT
GTCTCTCTGGGGTTCTTTTGGCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCTT
TCATTTGCTTTGGAAGTTTAAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAAC
TCTGTTACACTTTTGGGAAGTGAAAACCTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAA
GATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGT
AAATGGTATGTCATTCGCTACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAA
TACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTATTGTGGTCATAGCACCTAA
CAACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATG
ATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGAC
TGGATGTACCACCAACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTT
CCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGG
AATTTTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGA
GAAGTTTCTGTCGTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATT
AAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAGTTTGTGTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTT
TTTAAGTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGAT
AAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACA
TGGTTTCCAAAAAATGGTACTCCACATATTTCAAGTGAGGGTAAGTATTTTCTGTTGT

[0822]

CAAGAATAGCATTGTAAAAGCATTTTGTAATAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGC
 TTGTAACATAAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAAAACATTAAAAATATAAT
 CTCTATAATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCT
 GTTGTGTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCC
 TTTCTTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCT
 GGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGG
 CATGCTGGGGATGCGGTGGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGA
 CCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCT
 CACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCGGGGCTTTGCCCCGGGCGGCCT
 CAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCC
 TTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCC
 CTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTAC
 ACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGT
 TCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAG
 TGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGG
 GCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAAT
 AGTGGACTCTTGTTCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTG
 ATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTAAAC
 AAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAAATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCACTCT
 CAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACC
 CGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGT
 GACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGC
 GAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCATATTTTATAGGTAAATGTCATGAACAATAA
 AACTGTCTGCTTACATAAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGG
 AAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAAT
 GGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGATGGGAAGC
 CCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTA
 CAGATGAGATGGTCAGACTAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCA
 AGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGAA
 AAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATG
 CGCTGGCAGTGTCTCTGCGCCGGTTGCATTTCGATTCTGTTTGTAAATTGCTCTTTAA
 CAGCGATCGCGTATTTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGT
 TGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAA

[0823]

AGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTACCGGATTCAGTCGTCACATCATGGTGATTTC
TCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGAC
GAGTCGGAATCGCAGACCGGATACAGGATCTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTG
AGTTTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGA
TATGAATAAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCTCATGACCAA
AATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA
AGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAA
CCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGA
AGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGT
AGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAA
TCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACT
CAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGC
ACACAGCCCAGCTTGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGA
GCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAA
GCGGCAGGGTTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTG
GTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGA
TGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAACAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACG
GTTCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT

[0824]

[0825]

표 10. 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 101)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
DBI2 프로모터	148-1614
hGJB2 최소 프로모터	1615-1742
클로닝 부위	1743-1751
합성 바코드	1752-1759
5'UTR	1760-2121
GJB2(엑손 2)	2133-2810
3xFLAG	2823-2888
3'UTR(엑손 2)	2892-4298
bGHpA	4320-4544
클로닝 부위	4545-4578
3'ITR	4579-4708

[0826]

[0827] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 102)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
 TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATC
 CATCACTAGGGGTTCTGCGGGCCGCACGCGTGGTTACCATTTCTGCCTTTACCTGATG
 TTGCTATCCTCCTCCCTCTTGTTTCCTTCCACCCATCCTTCCCTCCCACATTACTCTCT
 TATCCACCCCTATTTTACAACCAGTAGCCTAGGGAAAAGAGCATAGCTCAAATGAGG
 AAGAAGGCAGGACAGGCAGTCATGGCTTAGCTGGACTGAGCTGCAGTGCTTCTCCTT
 CTGGGGAAGGGGGTGCCTGTCTGCTACTGACACATCCCTCCAAGGCACTCAGC
 CCTGCAGGGAGCAACCTGATTCTATGACTGACATCTAATCTTCACATTCACCTTGCA
 GGAAGGCAAGAAGTGATCCAGCCTCCAGATGGAAAGATCAAGGCCAGAGAAGGT
 CAGTGGTGGTTGGAGGCCTGAGGTCACACAGCAGCCAAGTCTGGAGTCACTAGTCA
 AGGTGACCTTGACTAGCCACCCACCTCCCTTCCCTGCCCCACCATGGCCCTGGGA
 GATCTGTTGTCCTGTGAGGGAAAGGGGCTCCAGGCTGGGCTGCATCTGAAGCCCCTA
 GATCCAGAGACTTCATTTCTTAGGCTATCTATAAAATCCACCTTCCTTTCTTTTCCCA
 GGACCCCCATACCCTGCTCCCAGCATCGTCTGCCTCAGCTAAGCCATGGGGATTGAG
 AGACCAGGCCTGGTGCCAGATAAACTGACCCTGGGTGAGGGGACAGGGGCCAGAG
 ATGGGCAGGTAGAGACTGAATACTGAAGAAGAATCCTCTGGAGTCTGTTAGCAGAA
 GCAGATGGGCCTTGCTGACTATTGGCAGGCGGACCTGGTGGTCAGACCTCAGTGAT
 CCTCAGGGACCAGTGAATATTTAGGCTGGGGCTGAGCATCACCTGCTCCCTTGGCC
 CCACTTATAGGGCAAAGGGGAGTCTACCAGCCTACTCACTGATGACAACTGGAAA
 AGTTTGCTCTGTCTGCTCTGGCCCCACCTCGCCCTCTCCCTACTTGGAAGTTCCTT
 TCCTGAACCACTGACTGCCAAAGCTTGAGGGATTAAATAAATCATCTGGCCCAACCT

[0828]

CCTACCATAGAGTTGGGAACACTGAAGAAAAGAGACTGGCCCAAGGTCACAGAGAA
GGCAGGGTGAACACTGTACAGGGAGAGCCAGTGTAGAATAATGGTTAAGCCACGC
AAGCTCTAGAACCCTCTATCTGAGTGCAAATCCTGGCTGTCATCTGGTACTTGCTTC
CTGGAACACATCTGGCCTCAGACTCCTGAGGCCAAGACACACTCCCTGCCCTAAGAC
TTGCTGGTTCTATGGCAGGCAGAGGCAGAAAGAGCCCCACCATCATTCCCAGCAAAT
GGGAAAAGTTCCCAGTTGCAGATATTAGGGGTGGGATGGGGCGGGGGTAGTCAGCA
ACCATAGACTTAGACCCTGAAGAGGCAAAAAAGGAGGGCCATGTTCTTGGGTGAGC
AGAGCTTCTACTCAGCTTCTTCAGCCTCTAGCTCTTTCCTGGTGCTAGTAGCACATTC
TCTAGTGAGGCATCCAGATGGCAGGGAGGGTCCAGGAAACAGCTGAACATGCTGA
GCAGGCCTCCCTTGTCCTCCGCTCCCCATGGCCCCATGGATCATCCGGTGCTGCAGCTC
ATCTCATTGGCTGGCTTCTGGTTACTCATCTCTCCTCTTCTCCATCTTCCCAGCCTGTG
GTTGCCGTGGAAACATAGAACAGTGACCTCACCATAGGATGAGGGCTGGGGAGATG
CTGTTCTTGGCAGGCGCTAAGCTCTGAGGACCCAGAGGCCGGGCGCGCTCCGCCCGC
GGCGCCGCCCCCTCCGTAACCTTCCCAGTCTCCGAGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGT
GCGGTTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAGGTCTCACCGGTCCATCCACGTTGCGG
CCCCGCAGCGCCCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCCGC
CCAGGACCCGCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACC
CCCCCCCCGGCCCCGCGCGCTTCTCCCGACGCAGTTTAGGACCTTGTTGCGCAA
GAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCTCAGGACGGTTCATCAGTGCCTCGATC
CTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGC
TGAGAGCTGGGTTCGTTGGCCATGCACCTGGGACTGCCTTGAGAAGCGTGAGCAAA
CCGCCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCT
GGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGGAAAGATCTGGCTCACCGTCCTCTT
CATTTTTTCGATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCA
GGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCA
CTACTTCCCCATCTCCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACG
CCAGCGCTCCTAGTGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAA
GTTTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCC
AGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTTCC
GGGTCATCTTCAAGCCGCCTTCATGTACGTCTTCTATGTCATGTACGACGGCTTCTC
CATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCTCAACACTGTGGACTGCTT
TGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTCATGATTGCAGTGTCTGG
AATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCT

[0829]

GGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGA
TTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAAATAGACA
GCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATT
CCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTGAAACCCCTGTAGGCCTCAG
GTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGG
CCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTTCTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCCA
GGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAAGTACTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGC
ATTTGTTTCTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTCCACAGAGGACACAGA
GAAGGTTTGGGTGTCTCTGCGGTTCTTTTGGCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGA
ACATTGGTTCTTTCATTTGCTTTGGAAGTTTAAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACC
AGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTTGGAAGTGAAACTTTGTAGTATGATAGGTTA
TTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAG
ATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTGCTACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCT
TTTGGTTATGAATACTTTCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTCAATTGTGGT
CATAGCACCTAACAACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAG
TGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAA
GAAATACAGACTGGATGTACCACCACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACA
CATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGA
GGTCGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGC
AGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCTGTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAA
GTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAGTTTGTGTTGCTTACCCCTTCA
GCCTCCAATTTTTTAAGTGAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTA
AGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATT
ATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTACTCCACATATTTCAAGTGAGGGTAAGTAT
TTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAAGCATTTTGTAAATAATAAAGAATAGCTTT
AATGATATGCTTGTAATAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAAACATT
AAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTT
GCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCAC
TCCCACTGTCTTTCCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGT
CATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGA
CAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGAC
GTGCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCG
CTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCACGCCCCGGGCTTTGCC

[0830]

GGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGG
TATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATACGTCAAAGCAACCATA
GTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGT
GACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTC
TCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTT
CCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTC
ACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCAC
GTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCAAAACCTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGC
TATTTCTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGC
TGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATG
GTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCC
GCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAG
ACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGGTTTTACCGTCATCACC
GAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCAT
GAACAATAAACTGTCTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATA
TTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATG
GGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTGCGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGT
ATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCC
AATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTT
CCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGA
TCCCCGGA AAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATA
TTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCTCGCGCCGGTTGCATTTCGATTCTGTTTGAATTG
TCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTTCTGCTCTGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAA
CGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACA
AGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTACCGGATTCAGTCGTCACTCA
TGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATT
GATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATAACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAAC
TGCTCTGGTGAGTTTTCTCCTTCAATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTG
ATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTCTAATC
TCATGACCAAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCTGTTCCACTGAGCGTCAGACCCGTA
AAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCA
AACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAA
CTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATACTGTCCTTCT

[0831]

AGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCT
CGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACC
GGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGTTCGGGCTGAACGGG
GGGTTCTGTGCACACAGCCCAGCTTGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACC
TACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGG
TATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGG
AAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGA
TTTTTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGC
CTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT

[0832]

[0833] 표 11. 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 102)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
FABP3 프로모터	148-1899
hGJB2 최소 프로모터	1900-2027
클로닝 부위	2028-2036
합성 바코드	2037-2044
5'UTR	2045-2406
GJB2(엑손 2)	2418-3095
3xFLAG	3108-3173
3'UTR(엑손 2)	3177-4583
bGHpA	4605-4829
클로닝 부위	4830-4863
3'ITR	4864-4993

[0834]

[0835]

예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 103)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC
CATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGGTGAAACAGCAGCCATTGATGTAGC
TCAGGGTTCTGTGGATCTGTCAATTTGGAGCATGTTGGTTCTCCTGTCTCAGCTGGGCT
CATTCATGCATCTGAGTTCAGCTATTGGGCAATCTGGGGAATGTTTTGTCCATGTGAT
GTGTCATCTTCTACCAGGCTAGCCTGGGCTTCATCACATGGTATCTGGCAGGGCTCTA
AGAGGGAGAGTTGAAACACACAAGGCCTCTTGAAGCTTAGACTCAGAATTGGCACA
AGGTCGCTTCTGGCACATTCCATTGGTCAAAGCAAGTTACAAGGCCAGCTCACATTC
AAGGATTAGGTAAGTCGATTCCACTCTTGATGAGAAGTCTGAAGGATTTGGAACAGT
GTCCACCATGCAGTAATAAACTCAATAAGTAGTAGCCATTATTATTCTGTTAGAGGT
TGCCAGGAAAAGTTTTATAGTGGAAGAAATCTGAGTTTACTCTTGAGAGGTAAGTG
GAATTTCTATTTGTAGAGAATGAAGGCCTCTCAAAAAGACACAGCCTAACAATAGGT
GCTGCAGTTTAACAGTGGAGCGTGTCCAGAACAGGCTGCCCTTTTAGGCAAGGGCTA
GTGCTTTTCAGGACAGACCCAAACCCCAAATACCAAAACAGAATAAAGTAGTGTCTT
AGCATACTTTGAGATCAGACTGTTTCTGCATTTACAGTGCTGGGGGTGGGGGGGAG
GTGTGGGGGGAAGGGAAAAGCAGCATACCAATGTAGTGAAATCTGGAAACAACAGC
CAAAAAAGTTTGCATATTGCACAGAGCACTTGAAGATCATAAATCTATGCATGAGA
AAGATGTAGTGGAATTTTGGGGGGGATTAGAGTTTATTTTTGTCATCTCTGTGAGA
CAGCTACTCATTTCATCCAGATCACAGCTAAGAAAAAGCTGGTCACAGAAATTAGC
AGTTTCAGCTCAGCAGCGAAGTCGCCAGCCTGTGAAGGCAGAGAGAAATTGACTAA
TTAGCAATGCGCACTAAACTTGACGGTTCTTTATAGAGAGAGAGAAGAGAGAGGG
AGAGAGAGGGAGAGGGAGGGAGGGGGGGCTCGCTTTTCCCCCTTCTTTCTTCCAAAG
ATGTTTGAAATCGCAGTCATTTACGCTCGACAATTTTACAATAGCCTTGAGCCATAA
TTTTGCGAGTCTCTCCAGCATCCATCCCCCTGTATGGTCTCTCTCTACTGGCCAAGCA
CGACCGTTTCTCTCCCCAACCGTGGATTTCCTATTAAGCTCTGAGGACCCAGAGGCC
GGGCGCGCTCCGCCCCGCGCGCCGCCCTCCGTAACCTTCCAGTCTCCGAGGGAA
GAGGCGGGGTGTGGGGTGCGGTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAGGTCTCACCG
GTCCCGTTCTGTTGCGGCCCCGCAGCGCCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCC
CCTCGGCGGCGCCCCGGCCAGGACCCGCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAG
ACCCCAACGCCGAGACCCCCGCCCCGCCCCGCGCTTCTCTCCCGACGCAGTTTA
GGACCCTTGTTGCGGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCCTCAGGACGGTT

[0836]

CCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCCGAACAGCGCTC
ACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCGGTGGCCATGCACCTGGGACTGCCTT
GAGAAGCGTGAGCAAACCGCCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGATTGGGGCA
CGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGGAAAGATC
TGGCTCACCGTCTCTTCATTTTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGG
TGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAG
AACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAG
CTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGA
CATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACAT
CGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACA
CAAGCAGCATCTTCTCCGGGTCATCTTCGAAGCCGCCTTCATGTACGTCTTCTATGT
CATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTC
CAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACAGTGTT
CATGATTGCAGTGCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTG
CTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTAC
AAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGA
CAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAG
GCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTGTA
AACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCCTA
AAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTTCTTTCACTTAAGTTA
GTTCCACTGAGACCCAGGCTGTAGGGGTTATTGGTGTAAGGTACTTTCATATTTTA
AACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTT
CCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCTCCTGGGGTCTTTTTTGCCAACTTT
CCCCACGTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTCATTTGCTTTGGAAGTTTAACTCTAA
CAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAACTCTGTTACACTTTTTGGAAGTGAAAAC
TTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCC
CCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTCGCTACTATGATT
TAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTC
TGTTGTATTCAATTGTGGTCATAGCACCTAACAACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGA
CAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATT
TAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCAACTACTACCTGTA
ATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGA
AAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTTAAT

[0837]

GGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAAAACAGATT
 GGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAG
 TTTGTTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTTTAAGTGAAAATATAGCTAATAACAT
 GTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGAT
 TGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTACTCCACAT
 ATTTCAGTGAGGGTAAGTATTTTCCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAGCATTTTG
 TAATAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAATAAATAATTTTGTAAATGTA
 TCAAATACATTTAAAAACATTAAAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTGATCAGC
 CTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCT
 TGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCCTAATAAAAATGAGGAAATTGCAT
 CGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCA
 AGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATG
 GAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTT
 GGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCG
 CCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCC
 TGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCG
 CATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGG
 TGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCC
 TTTGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCCGCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAA
 ATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAA
 AACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTC
 GCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAAC
 AACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCG
 GCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAATAAATTTAACGGAATTTTAACAAA
 ATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCAT
 AGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTC
 TGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTC
 AGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGC
 CTATTTTTATAGGTAAATGTCATGAACAATAAACTGTCTGCTTACATAAACAGTAAT
 ACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTC
 CAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTGCGGCAATC
 AGGTGCGACAATCTATCGCTTGATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAA
 ACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAACT

[0838]

GGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGA
TGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGGAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGA
ATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCTGCGCCGGTT
GCATTCGATTCCTGTTTGTAAATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTTGCTCTCGCTC
AGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGC
GTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCT
CACCGGATTCAGTCGTCCTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTGACGA
GGGGAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACC
AGGATCTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAAACG
GCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTG
ATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTC
CACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTT
CTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGT
TTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCG
CAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAAC
TCTGTAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCA
GTGGCGATAAGTCGTGCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGG
CGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACG
ACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCC
GAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGC
GCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTC
GCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTAT
GGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGC
TCACATGT

[0839]

[0840] 표 12. 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 103)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
KLHL14 프로모터	148-1402
hGJB2 최소 프로모터	1403-1530
클로닝 부위	1531-1539
합성 바코드	1540-1547
5'UTR	1548-1909
GJB2(엑손 2)	1921-2598
3xFLAG	2611-2676
3'UTR(엑손 2)	2680-4086
bGHpA	4108-4332
클로닝 부위	4333-4366
3'ITR	4367-4496

[0841]

[0842] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 104)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC
CATCACTAGGGGTTCTGCGGGCCGCACGCGTGGTCCTTCCTCCTCAGGGCCCTCTGC
AGACCAGGCTGAGATGGAGGAACCTGCTAAAATCGATGGAGATGCTTCTAGCCTCC
CAGTAGGAGGCCCCAGCCATGCCTTCAACCTGGCAGGAGGTGTAGCCACTCCTCATC
CTTGGGTTGCAGGTTGGGTGCTGCTGTTGTGGTCCTTCCCAGAAACTGCCAGTAGAG
GGCAGCCTGGGCATCCTAATGCTTACTCTGTTGTTACACAAAGAAAATATTGGGGT
CACTGGCGAGCCCCACCCACACTCACCAGAATCTCCACTGTAGTCCCCCTAACAAACA
GCCCTTCACTTCCTCTCCCACTTCAGCAATTTGTATTTTGATGCCATTGGCCTCAGAT
CAGAGTGTTTTAAATCATCACGCCCTGGCTTATCCCTGGTCGAGCCAGGACACGGGG
TGCTTCAGTGGGTCTGTCACCCCTCTCTCCTTGAAGCATGTTGCTTTTATTTATTACTT
TACTCTCACCCCTGCTCCTGTACCAGCAGGGGCCACTTCAAAGCCAAGGTACAGGGT
GATAACTTGTGGTCCAGCATCAGTTTCTCCACTTCTTCTCCCACTCACCCCCAGCA
AGGTGCCTGGGGAGACTTGAGCAGATGTTTCATTTTGGCCTGGCCAGTGGCTGAAAG

[0843]

CCAGGCCTCCAATGCACTGTGACCTCTGGCTTCCCCAGCAGCTTTCCCAGAGAGGCA
GAGGGAGTCTTCATTCTTCCCAGGCGGGGAGACCACGCCTTCCCTGCCTCCTCCCTCC
GCGGGGGGTGCGCTTGGAGGTACCCCCGCCCCCTAGGCGCTGGGTGGGAGTGAC
GCGGGGTGGGCTGGAGAGGTTTCTGCGCTCTGGGAAGCGTAAACGGACCGCCAC
CTGTGCGGCCTCGGCCGCCCGCACCTGCTTGTGAGAAGCCTGCGGCTGGGGCACCGC
CCCCGGTCCCCGCGCGGGTCCGCGCATTGGGAGCACACTGGCCCTTTAAGAGCGCGG
CGGCCGCGGCGCGCGGAAGCTCTGAGGACCCAGAGGCCGGGCGCGCTCCGCCCGC
GGCGCCGCCCCCTCCGTAACCTTCCAGTCTCCGAGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGT
GCGGTTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAGGTCTCACCGGTTTCACTGGGTGCGG
CCCCGCAGCGCCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGGCGCCCGC
CCAGGACCCGCTTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACC
CCCCCCCCGCCCCGCGCGCTTCTTCCGACGCAGTTTAGGACCCTTGTTCGCGAA
GAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCTCAGGACGGTTCATCAGTGCCTCGATC
CTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGC
TGAGAGCTGGGTTCGTTGGCCATGCACCTGGGACTGCCTTGAGAAGCGTGAGCAAA
CCGCCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCT
GGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGGAAGATCTGGCTCACCGTCTCTT
CATTTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCA
GGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAACGTGTGCTACGATCA
CTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACG
CCAGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAA
GTTTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCC
AGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTTCC
GGGTCATCTTCGAAGCCGCTTCATGTACGTCTTCTATGTCATGTACGACGGCTTCTC
CATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTTGTCCTAACACTGTGGACTGCTT
TGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTACAGTGTTTCATGATTGCAGTGTCTGG
AATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCT
GGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGA
TTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAAATAGACA
GCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTT
CCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAG
GTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGG
CCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCCA

[0844]

GGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAGGTACTTTCATATTTTAAACAGAGGATATCGGC
 ATTTGTTTCTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTTCCACAGAGGACACAGA
 GAAGGTTTGGGTGTCCTCCTGGGGTTCTTTTTGCCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGA
 ACATTGGTTCTTTCAATTTGCTTTGGAAGTTTAAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACC
 AGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTTGGAAGTGAAAACCTTTGTAGTATGATAGGTTA
 TTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAG
 ATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTTCGCTACTATGATTAAATTTGAAATATGGTCT
 TTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTTCATTGTGGT
 CATAGCACCTAACAACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAG
 TGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAA
 GAAATACAGACTGGATGTACCACCAACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACA
 CATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGA
 GGTCGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGC
 AGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCTGTTAAAAACAGATTTGGAAAGACTGGACTCTAAA
 GTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAGTTTGTTTGCTTACCCCTTCA
 GCCTCCAATTTTTTAAGTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTA
 AGGTTTAGATAAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATT
 ATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTACTCCACATATTTTCAGTGAGGGTAAGTAT
 TTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAGCATTTTGTAAATAATAAAGAATAGCTTT
 AATGATATGCTTGTAATAAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAACATT
 AAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTT
 GCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCAC
 TCCCACTGTCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGT
 CATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGA
 CAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGAC
 GTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCG
 CTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCAGCGCCGGGCTTTGCCC
 GGGCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGG
 TATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCGCATACGTCAAAGCAACCATA
 GTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGT
 GACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCTTTC
 TCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTT
 CCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCAAAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTC

[0845]

ACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCAC
 GTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGC
 TATTCTTTTGATTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGC
 TGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATG
 GTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCC
 GCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAG
 ACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACC
 GAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTATAGGTTAATGTCAT
 GAACAATAAACTGTCTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATA
 TTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTTCCAACATGGATGCTGATTTATATG
 GGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCCGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGT
 ATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCC
 AATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTT
 CCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGA
 TCCCCGGAACAAACAGCATTCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATA
 TTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCTGCGCCGGTTGCATTCGATTCCTGTTTGTAATTG
 TCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTTCTGCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAA
 CGGTTTGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACA
 AGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCAGGATTCAGTCGTCCTCA
 TGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATT
 GATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAAC
 TGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTCAAAAATATGGTATTG
 ATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATC
 TCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAG
 AAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCA
 AACAAAAAACACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGATCAAGAGCTACCAA
 CTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCT
 AGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCT
 CGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACC
 GGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCCGGGCTGAACGGG
 GGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGAGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACC
 TACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGG
 TATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGG

AAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGA
 TTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGC
 CTTTTTACGGTTCCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT

[0846]

[0847]

[0848] 표 13. 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 104)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
MMP15 프로모터	148-1159
hGJB2 최소 프로모터	1160-1287
클로닝 부위	1288-1296
합성 바코드	1297-1304
5'UTR	1305-1666
GJB2(엑손 2)	1678-2355
3xFLAG	2368-2433
3'UTR(엑손 2)	2437-3843
bGHpA	3865-4089
클로닝 부위	4090-4123
3'ITR	4124-4253

[0849]

[0850] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 105)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCGTCGGGCGACC
 TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAATC
 CATCACTAGGGGTTTCCTGCGGCCGCACGCGTGGTCAGGCTACCTCTCAGGCTGACTG

[0851]

AGTCATGCAGCATAGGCTGCCACGTCTCTGGGCTGGCGGGGCCGTCATTATTCCTGG
 CCTCACTGCAGCTAAATTGAAGAAACGTTTGGTTTGTGGGCCACGTCAAGGAATGTG
 TAAGAGCTGCCACGTTGTGCGGTCTGGGTTATTGGGCTTTTCCCCTCCTTCAGAGAAG
 ATTTCCAGGCGTGTGGGTGGGGTTTCAGAAGAAAATTGATGCCTGCGTGTGAGTGTT
 CCCTGGACCTGGACCAGCAGCGCAATATTACAGACCCGGGGGTTGGGGCAGACTG
 AGCCAATCTCTGCACCGTCAAAGTTATGGATACAGAGCCCTGGAAAAAGGCTGAAG
 GATAAGATAGCTGACATTTATGAAGTGCTTCATTCATGTAGCAGTGGGCCAAATGCG
 TACTTTACACTTGAGGAAGCTGAGGCTGGAGGTTGATAACATGCCTCAAGTCTTCTA
 GAGTTAAATAACTTTGACCCAGGACCCAAGCCCAGAGTTCTGACTCAAAAACTAGGC
 CTCCTAAACATCCTCTTATATGAGGTTAAATTCATCTTCCTCTGTTTGGCCTTGGCCT
 GGTGGTGGATGCTCTGCTTCGGGGACCCAGGGCCAGATGACAATGGGTTCCTTTGTG
 CCCTTCAGACAATGGGAAGGGCTGCCTGGGGAAAGATACAGTAACAAGGCAACAGG
 CTGAGTCAGCCTCCAATGTGCTTGAACCTTCTTAGCTTGGCAGCCTTGACATTCAGCC
 AGCCACACAAAGGGTATATCAAGGATGATACCACTAGTAGCAGCTTGTCTTGCTGT
 ACCTCTGAACAAGAAAGAGGCTGTTCTGGGTCATCCCTCCAGGCCCTGTCCAGCCCTG
 GCACTCTGTGAGTCGGTTTAGGCAGCAGCCCCGGAACAGATGAGGCAGGCAGGGTT
 GGGACGTTTGGTCAGGACAGCCCACCAGGAGGAAAGAAATGAAAGACAGAGACAG
 CTTTGGCTATGGGAGAAGGAGGAGGCCGGGGGAAGGAGGAGACAGGAGGAGGAGG
 GACCACGGGTGGAGGGGAGATAGACCCAGCCCAAAGCTCTGAGGACCCAGAGGCC
 GGGCGCGCTCCGCCCCGCGCGCCGCCCTCCGTAACTTTCCAGTCTCCGAGGGAA
 GAGGCGGGGTGTGGGTGCGGTTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAGGTCTACCG
 GTATACTCTCGTTGCGGCCCCGCAGCGCCCCGCGGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCC
 CCTCGGCGGCGCCCCGGCCAGGACCCGCCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAG
 ACCCCAACGCCGAGACCCCCGCCCCGGCCCCGCGCGCTTCCTCCCGACGCAGTTTA
 GGACCCTTGTTGCGGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCCTCAGGACGGTT
 CCATCAGTGCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCCGAACAGCGCTC
 ACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCCTGGCCATGCACCTGGGACTGCCTT
 GAGAAGCGTGAGCAAACCGCCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGATTGGGGCA
 CGCTGCAGACGATCCTGGGGGTGTGAACAAACTCCACCAGCATTGGAAAGATC
 TGGCTCACCGTCCTCTTCATTTTCGCATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGG
 TGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAG
 AACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCTGCAG
 CTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCGGAGA

[0852]

CATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAGGACAT
CGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGACCTACA
CAAGCAGCATCTTCTTCCGGGTCATCTTCGAAGCCGCCTTCATGTACGTCTTCTATGT
CATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCTGTCC
CAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCCCACGGAGAAGACTGTCTTACAGTGTT
CATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTTATTTG
CTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTGACTAC
AAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGACGATGA
CAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAG
GCTCAGTCGCTAGCATTTCCCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCATTTGA
AACCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTCCCCTA
AAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTTCTTTCACTTAAGTTA
GTTCCACTGAGACCCAGGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAGGTACTTTCATATTTTA
AACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAAGCCAGGTT
CCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCCTCCTGGGGTCTTTTTTGCCAACTTT
CCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTCTTTTCATTTGCTTTGGAAGTTTAAATCTCTAA
CAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTTGGAAGTGAAAAC
TTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATATGTTCCC
CCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTCGCTACTATGATT
TAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTC
TGTTGTATTCAATTGTGGTCATAGCACCTAACAACATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGA
CAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAAATATT
TAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCAACTACTACCTGTA
ATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCATCGGA
AAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATTTAAT
GGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAAAACAGATTT
GGAAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAG
TTTGTTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTTTAAGTGAAAATATAGCTAATAACAT
GTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGAAGAT
TGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTACTCCACAT
ATTCAGTGAGGGTAAGTATTTTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAGCATTTTG
TAATAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAACATAAATAATTTTGTAATGTA
TCAAAATACATTTAAAAACATTTAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTGATCAGC

[0853]

CTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCCTCCCCGTGCCTTCCT
TGACCCGTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCAT
CGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCA
AGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATG
GAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTT
GGCCACTCCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGC
CCGACGCCCCGGGCTTTGCCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCC
TGCAGGGGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCG
CATACTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGCGGG
TGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCCGCTCC
TTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAA
ATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAA
AACTTGATTTGGGTGATGGTTACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTC
GCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAACTGGAAC
AACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCG
GCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAA
ATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCAT
AGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTC
TGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTC
AGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGC
CTATTTTATAGGTAAATGTCATGAACAATAAACTGTCTGCTTACATAAACAGTAAT
ACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAATTC
CAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATC
AGGTGCGACAATCTATCGCTTGATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAA
ACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAACT
GGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTA CTCTGATGA
TGCATGGTTACTCACCACTGCGATCCCCGGAAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGA
ATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCTTGCGCCGGTT
GCATTCGATTCCCTGTTTGTAATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTTTCGTCTCGCTC
AGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGC
GTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCATTCT
CACCGGATTCAGTCGTCACCTCATGGTGATTCTCACTTGATAACCTTATTTTACGA
GGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACC

[0854]

AGGATCTTGCCATCCTATGGAAGTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAAACG
GCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTG
ATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTC
CACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTT
CTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGT
TTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCG
CAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAAC
TCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCA
GTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGG
CGCAGCGGTCTGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACG
ACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCC
GAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGC
GCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTC
GCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTAT
GGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTACGGTTTCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGC
TCACATGT

표 14. 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 105)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
SPARC 프로모터	148-1226
hGJB2 최소 프로모터	1227-1354
클로닝 부위	1355-1363
합성 바코드	1364-1371
5'UTR	1372-1733
GJB2(엑손 2)	1745-2422
3xFLAG	2435-2500
3'UTR(엑손 2)	2504-3910
bGHpA	3932-4156
클로닝 부위	4157-4190
3'ITR	4191-4320

[0858] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 106)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
 TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC
 CATCACTAGGGGTTCTCTGCGGCCGCACGCGTGGTCCAAGGACTCTTTTTCTAAACTT
 CCCTTCATCTTCTAGTTTGACGCCCTTGGTGGGAAAAGTGTCTGAGATAAGGAAAAG
 GCATCCTTTTCAGTTCTCTGATACTATCTTGAAGCGAGGGATGGAGAAAGGCAAAGAG
 AGACACAGGAGAAGCGTATCCCCTGGGAACAGGTGTCTAGTGGAGTCCAGTAACTC
 ACAGTCTCTCAGTTCCGTCAGCACTGTCCCTTGGGTCGCAAATTTCTTCCATTAGCCC
 TTCCACCAGCTGTATTCAAATGGGGCTGGACAATAATTGTGGCCAGTGGCCTTGTG
 TTGTTTGTACTTGCGGACTAGTAGTTCTCACCTGTCTTCTCTGACTCCTATTAGCCAC
 TGGGATTTTCAGCAGCTGGTTCAGCCAATTCTACTCAATTCAACATTAAGTTGCAGTG
 GGCTAGAACTCATGGGCCGATTAAACAAGTGAAATTCTACCAAGATACATCAAAAAT
 AGCAACAGGACTAGATACTCAGCTCATTTTGTGTTTATTTGTAATATACCAGTTGTGGC
 TTTAGTGCCAGTCTGATTCACTCTCTACTACAAAATGAGGCTCTATAAAGGAAAAT
 ATTGCAACTGGAGTGAGGAATTTGAATCTTATAGGAAGGAATTTGTCTTCTCATGAA
 GACTTCAGTTTACCAGAAGTATCTATTGAGGAAGTGTTTACAAGAAAATGTGCCATT
 TAGCTTTATTCTAAATTTGCATAATAACTGAACCAAAACAAAAAATATAGATAGATA
 GATTGTTCTATCTATAGATAGATAGGGAACATTGGCAGTAGGTGGCAGTAAGTTCCC
 CTGAGCACATGGAGGACACAGTTAAATGCATTTGAGGTATGTGGGAAATGGTTTAA
 AGCAGAATTTTATGCCAACTTTTAGTAACGGAAGCCTAACAAATGTTTGTCTTTCAA
 GTGAGAGAAGCAAGCAATCTGGAACATTCATAAGCTTATTTCTGTATCCTTAAAC
 ATATTTTATAATGAATGTATGATTTAAATAGTAAGTTAAGTGTCTGGGGGTACTGCA
 CACCTCCCTTGCATACAGTCAAACCTTCTTCAGGGTGATGGGGAAGAGGAGTTATAGG

[0859]

CTGCCAAGCAAAATTGCCAAACTGGTCTCAGAAATTCAGTGCATTGGAGAGCGCGG
GATCCTTGCAACACTGACTTTAGCAGTTAACTAGAGTGGTTGGGGATGAGTATTCT
AAGCTCTGAGGACCCAGAGGCCGGGCGCGCTCCGCCCCGCGGCGCCGCCCCCTCCGT
AACTTTCCAGTCTCCGAGGGAAGAGGCGGGGTGTGGGGTGCGGTTAAAGGCGCC
ACGGCGGGAGACAGGTCTCACCGGTGGCACTTCGTTGCGGCCCCGCAGCGCCCGCG
CGCTCCTCTCCCCGACTCGGAGCCCCCTCGGCGGGCGCCCGGCCAGGACCCGCTAGG
AGCGCAGGAGCCCCAGCGCAGAGACCCCAACGCCGAGACCCCGCCCCGCCCCGC
CGCGCTTCTCTCCGACGCAGTTTAGGACCCCTTGTTGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCT
GAGACCCGCGTCTCAGGACGGTTCCATCAGTGCCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGA
GGAAGGCAGCCCGAACAGCGCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCG
TGGCCATGCACCTGGGACTGCCTTGAGAAAGCGTGAGCAAACCGCCCAGAGTAGAAG
CGCTAGCCACCATGGATTGGGGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGTGTGAACAAA
CACTCCACCAGCATTGGAAGATCTGGCTCACCGTCTCTTCATTTTCGCATTATGA
TCCTCGTTGTGGCTGCAAAGGAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCA
ACACCCTGCAGCCAGGCTGCAAGAAGCTGTGCTACGATCACTACTCCCCATCTCCC
ACATCCGGCTATGGGCCCTGCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGG
CCATGCACGTGGCCTACCGGAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGGAG
ATAAGAGTGAATTTAAGGACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGA
AGGCTCCCTGTGGTGGACCTACACAAGCAGCATCTTCTTCGGGTGATCTTCGAAGC
CGCCTTCATGTACGTCTTCTATGTACGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTG
AAGTGCAACGCCCTGGCCCTGTCCCAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACG
GAGAAGACTGTCTTCACAGTGTTATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTG
AATGTCACTGAATTGTGTTATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAG
CCAGTTGGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAGATCATGAC
ATCGACTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGA
GGCAACCCGTGCTCAGCTGTCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCACACAAAGATT
CTGACCTTAAATGCAACCATTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATG
CCACAATGGAGCTCTGCTCCCCTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTG
TCTTAATTTCTTTCACTTAAGTTAGTTCCACTGAGACCCAGGCTGTTAGGGGTAT
TGGTGTAAGGTACTTTTCATATTTAAACAGAGGATATCGGCATTTGTTTCTTCTCTG
AGGACAAGAGAAAAAGCCAGGTTCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCC
TCCTGGGGTTCTTTTGGCAACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTCAT
TTGCTTTGGAAGTTTTAATCTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTG

[0860]

TTACACTTTTTGGAAGTGAAAACCTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATG
 TTCTGGATACCATTATATGTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAAT
 GGTATGTCATTCGCTACTATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGTTATGAATACT
 TTGCAGCACAGCTGAGAGGCTGTCTGTTGTATTGTTGGTCATAGCACCTAACA
 CATTGTAGCCTCAATCGAGTGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATA
 GCAAATGGCCTCATGTCAAATATTTAGATGTAATTTTGTGTAAGAAATACAGACTGG
 ATGTACCACCAACTACTACCTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCA
 TGA CTGTGGTAGCCAGCATCGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTGCTTGGGAATT
 TTATTGACACAGTACCATTTAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAG
 TTTCTGTCGTTAAAAACAGATTTGGAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAG
 ATGAGCTTTGTCTACTTCAAAAGTTTGTTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTTTAA
 GTGAAAATATAGCTAATAACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATA
 TTGAGCAGATCTATAGGAAGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTT
 TCCAAAAAATGGTACTCCACATATTTTCAGTGAGGGTAAGTATTTTCCTGTTGTCAAG
 AATAGCATTGTAAAAGCATTTTGTAAATAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGT
 AACTAAAATAATTTTGTAAATGTATCAAATACATTTAAACATTAAAATATAATCTCT
 ATAATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTG
 TTTGCCCCCTCCCCCGTGCCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCTTTC
 CTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGG
 GGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCAT
 GCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCG
 CTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT
 GAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGT
 GAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTAC
 GCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGT
 AGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTT
 GCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCCTTCTCGCCACGTTTCG
 CGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCT
 TTACGGCACCTCGACCCCAAAAAAAGCTTGATTTGGGTGATGGTTACGTAGTGGGCCA
 TCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTG
 GACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTT
 ATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAA
 ATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCCTCTCAGT

[0861]

ACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCT
GACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACC
GTCTCCGGGAGCTGCATGTGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGA
CGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGAACAATAAAACT
GTCTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAAC
GTCGAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGC
TCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGGAAGCCCCGA
TGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGA
TGAGATGGTCAGACTAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCA
TTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCCTGCGATCCCCGAAAAAC
AGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTGAGGTGAAAAATTTGTTGATGCGCT
GGCAGTGTTCCTGCGCCGGTTGCATTGATTCTGTTTGTAAATTGTCCTTTTAACAGC
GATCGCGTATTTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGAT
GCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGA
AATGCATAAACTTTTGCCATTCTCACCGGATTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCA
CTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGA
GTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAG
TTTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATA
TGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCTCATGACCAAAA
TCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAAG
GATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACC
ACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAA
GGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTA
GTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAAT
CCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTC
AAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTTCGTGCA
CACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAG
CTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAG
CGGCAGGGTTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGG
TATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGAT
GCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCCTTTTACGG
TTCTTGCCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGT

[0862]

[0863] 표 15. 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 106)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
TSPAN8 프로모터	148-1370
hGJB2 최소 프로모터	1371-1498
클로닝 부위	1499-1507
합성 바코드	1508-1515
5'UTR	1516-1877
GJB2(엑손 2)	1889-2566
3xFLAG	2579-2644
3'UTR(엑손 2)	2648-4054
bGHpA	4076-4300
클로닝 부위	4301-4334
3'ITR	4335-4464

[0864]

[0865] 예시적인 작제물 서열(SEQ ID NO: 107)

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACC
TTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCCAACTC
CATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGGTATTCACAATGCATTCCCTCTGCC
CACCACATTAATTATCAACTCCTTTCTGGCATTACTCATCCAACGCATGGCCCCA
CGTAACTTTTCAGTTCCCTTTCTCCCCTACAAATACTCCATAATCCAGCAACCCTGGG
ATCCCTGAGATGATGAAGAGGACCAGTGCCCATCCAGGAGACATCACCGCAGCCC
TGAGGAATCGGCTATGGGCACCAGCAGGGCACAGTGCCACACCTCGCCAATGCCTT

[0866]

GTCCTCCTTTTCCATAGTGAGTCAGTCAGCAAGCGTGTAGAAGTGAGTTCCACACTC
 TCTTCCTCCCATAGGGGAGATCACTTTTCTCATTCTAAGGGTTCCAGGCACACTCACAA
 TGGTGGCATTGTGCTGAGCAGTGGCTTGAATAAAGGGCTCTCAGAAAGCAAGATGTA
 ACTCAGAGCATAGGCTAGCCCCAGGAATGCTCTTGGGGAATGACCTGCAGCCTCCCA
 GTGAAAGAGAGAATAAAAGAAAGCCCCAGCAGGCGAGCTGGGCAGTAGAGAGTCC
 TGTAATTCACCTTGGCAAGCACCATTTGCAAGAACGAACCTGGGATAAGGTAAACA
 AAATATTGCCTAAAAGAGGCTTGTCCAAAGAAGTCAGAATACGCTCTTCATTTACCT
 CTAATTTTCAGTACACCATAAATCTAAATACTCAAAAAAACCTGTGCCTTTTCAATC
 AAGGTCAATTGCACGAATTCTTTTGAAAAACAGGACCTATGGCATTTCACAGACAAA
 TCACCGTGAACCTGTACTGTGCATTGCTGTCTCTAAAATCCAAAGATTCTGTCAATTG
 TGTACATAATTGCCTTTTCATTTGAACTCATTAATCAAATTGGGGTTTTTAAGCAACA
 CCTAATTAATTCTTTAACTGGCTCATCCACTGATCACTGAGTTCTATTTTGAAACTAC
 GGACGTCGAGTTTCTCTTTACCCAGAAATTTTCAGATCTTGTTTAAAAAGTTGGGTG
 TGGTTTCATGGGGGGAGGGGGAAGAGCGAGAGGAGACCAGAGGGACGGGGGCGGG
 GACTCTGCAAGAAAAACCTTCCCGGTGCAATCGTGATCTAAGCTCTGAGGACCCAGA
 GGCCGGGCGCGCTCCGCCCCGCGGCGCCGCCCTCCGTAACCTTCCAGTCTCCGAG
 GGAAGAGGCGGGGTGTGGGGTGCGGTTAAAAGGCGCCACGGCGGGAGACAGGTCTC
 ACCGGTTTTCAGGTGTTGCGGCCCCGCGAGCGCCCGCGCGCTCCTCTCCCCGACTCGG
 AGCCCCTCGGCGGCGCCCGGCCAGGACCCGCTAGGAGCGCAGGAGCCCCAGCGC
 AGAGACCCCAACGCCGAGACCCCCGCCCCGCCCCGCGCGCTTCTCTCCGACGCAG
 TTTAGGACCCTTGTTTCGCGAAGAGGTGGTGTGCGGCTGAGACCCGCGTCTCAGGAC
 GGTTCATCAGTGCTCGATCCTGCCCCACTGGAGGAGGAAGGCAGCCGAACAGC
 GCTCACCTAACTAACAGCTGCTGAGAGCTGGGTTCGTTGGCCATGCACCTGGGACTG
 CCTTGAGAAGCGTGAGCAAACCGCCCAGAGTAGAAGCGCTAGCCACCATGGATTGG
 GGCACGCTGCAGACGATCCTGGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATTGGAAA
 GATCTGGCTCACCGTCTCTTCATTTTTTCGATTATGATCCTCGTTGTGGCTGCAAAG
 GAGGTGTGGGGAGATGAGCAGGCCGACTTTGTCTGCAACACCCTGCAGCCAGGCTG
 CAAGAACGTGTGCTACGATCACTACTTCCCCATCTCCACATCCGGCTATGGGCCCT
 GCAGCTGATCTTCGTGTCCACGCCAGCGCTCCTAGTGGCCATGCACGTGGCCTACCG
 GAGACATGAGAAGAAGAGGAAGTTCATCAAGGGGGAGATAAAGAGTGAATTTAAG
 GACATCGAGGAGATCAAAACCCAGAAGGTCCGCATCGAAGGCTCCCTGTGGTGGAC
 CTACACAAGCAGCATCTTCTTCCGGGTCATCTTCGAAGCCGCTTCATGTACGTCTTC
 TATGTCATGTACGACGGCTTCTCCATGCAGCGGCTGGTGAAGTGCAACGCCTGGCCT

[0867]

TGTCCTCAACACTGTGGACTGCTTTGTGTCCCGGCCACGGAGAAGACTGTCTTCACA
 GTGTTTCATGATTGCAGTGTCTGGAATTTGCATCCTGCTGAATGTCACTGAATTGTGTT
 ATTTGCTAATTAGATATTGTTCTGGGAAGTCAAAAAAGCCAGTTGGATCCCGGGCTG
 ACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACATCGACTACAAGGATGAC
 GATGACAAGTAAGAAATAGACAGCATGAGAGGGATGAGGCAACCCGTGCTCAGCTG
 TCAAGGCTCAGTCGCTAGCATTTCCTCAACACAAAGATTCTGACCTTAAATGCAACCA
 TTTGAAACCCCTGTAGGCCTCAGGTGAAACTCCAGATGCCACAATGGAGCTCTGCTC
 CCTTAAAGCCTCAAAACAAAGGCCTAATTCTATGCCTGTCTTAATTTTCTTTCACTTA
 AGTTAGTTCCACTGAGACCCCAGGCTGTTAGGGGTTATTGGTGTAAGGTACTTTCAT
 ATTTTAAACAGAGGATATCGGCATTGTGTTCTTTCTCTGAGGACAAGAGAAAAAAGC
 CAGGTTCCACAGAGGACACAGAGAAGGTTTGGGTGTCTCCTGGGGTTCTTTTTGCC
 AACTTTCCCCACGTTAAAGGTGAACATTGGTTCTTTTCAATTTGCTTTGGAAGTTTAAAT
 CTCTAACAGTGGACAAAGTTACCAGTGCCTTAAACTCTGTTACACTTTTTGGAAGTG
 AAACTTTGTAGTATGATAGGTTATTTTGATGTAAAGATGTTCTGGATACCATTATAT
 GTTCCCCCTGTTTCAGAGGCTCAGATTGTAATATGTAAATGGTATGTCATTGCTACT
 ATGATTTAATTTGAAATATGGTCTTTTGGTTATGAATACTTTGCAGCACAGCTGAGAG
 GCTGTCTGTTGTATTCAATTGTGGTCATAGCACCTAACAAACATTGTAGCCTCAATCGAG
 TGAGACAGACTAGAAGTTCCTAGTGATGGCTTATGATAGCAAATGGCCTCATGTCAA
 ATATTTAGATGTAAATTTGTGTAAAGAAATACAGACTGGATGTACCACCACTACTAC
 CTGTAATGACAGGCCTGTCCAACACATCTCCCTTTTCCATGACTGTGGTAGCCAGCAT
 CGGAAAGAACGCTGATTTAAAGAGGTCGCTTGGGAATTTTATTGACACAGTACCATT
 TAATGGGGAGGACAAAATGGGGCAGGGGAGGGAGAAGTTTCTGTCGTTAAAAACAG
 ATTTGGAAGACTGGACTCTAAAGTCTGTTGATTAAAGATGAGCTTTGTCTACTTCA
 AAAGTTTGTTTGCTTACCCCTTCAGCCTCCAATTTTAAAGTGAAAATATAGCTAATA
 ACATGTGAAAAGAATAGAAGCTAAGGTTTAGATAAATATTGAGCAGATCTATAGGA
 AGATTGAACCTGAATATTGCCATTATGCTTGACATGGTTTCCAAAAAATGGTACTCC
 ACATATTTCACTGAGGGTAAGTATTTCTCTGTTGTCAAGAATAGCATTGTAAAAGCA
 TTTTGTAATAATAAAGAATAGCTTTAATGATATGCTTGTAATAAATAAATTTTGTA
 TGTATCAAATACATTTAAAACATTTAAATATAATCTCTATAATAAGAGCTCGCTGAT
 CAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCCGTGCC
 TTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATT
 GCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGAC
 AGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTC

[0868]

TATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGG
AGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGG
TCGCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGC
TGCCTGCAGGGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTAC
ACCGCATACGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGG
CGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCC
CTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCT
CTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCA
AAAAACTTGATTTGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTT
TTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAACTGG
AACAACACTCAACCCTATCTCGGGCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATT
TCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAAC
AAAATATTAACGTTTACAATTTTATGGTGCACCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCG
CATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGGCTT
GTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGT
GTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATA
CGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGAACAATAAACTGTCTGCTTACATAAACAGT
AATACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCGAGGCCGCGATTAAA
TTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCA
ATCAGGTGCGACAATCTATCGCTTGTATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCT
GAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAA
ACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTA CTCTGA
TGATGCATGGTTACTCA CCACTGCGATCCCCGAAAAACAGCATTCCAGGTATTAGA
AGAATATCCTGATT CAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTGCGCCG
GTTGCATTCGATTCTGTGTTGTAATTGTCTTTTAACAGCGATCGCGTATTTCTGCTCTCG
CTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACG
AGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTGCCAT
TCTCACCGGATT CAGTCGTCACCTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTGA
CGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGAT
ACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAAC TGCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAA
ACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCAT
TTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCG
TTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTT

[0869]

TTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTT
TGTTTGCCGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTCCGAAGGTA ACTGGCTTCAGCAGA
GCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTG TAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAG
AACTCTGTAGCACC GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTG
CCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATA
AGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGAGCGA
ACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCT
TCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGA
GAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGG
TTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGC
CTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCTTGCCCTTTTGCTGGCCTT
TTGCTCACATGT

[0870]

표 16. 작제물 서열의 성분(SEQ ID NO: 107)

성분	작제물에서의 위치
5'ITR	12-130
클로닝 부위	131-147
VIM 프로모터	148-1234
hGJB2 최소 프로모터	1235-1362
클로닝 부위	1363-1371
합성 바코드	1372-1379
5'UTR	1380-1741
GJB2(엑손 2)	1753-2430
3xFLAG	2443-2508
3'UTR(엑손 2)	2512-3918
bGHpA	3940-4164
클로닝 부위	4165-4198
3'ITR	4199-4328

약학적 조성물

[0342] 무엇보다도, 본 개시는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 조성물은 증후군성 및/또는 비증후군성 청력 손실과 관련된 증상의 개선을 위해 동물에 투여하기에 적합하다.

[0343] 일부 양태에서, 본 개시의 약학적 조성물은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, 하나 이상의 작제물을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 AAV 입자, 예를 들어, 하나 이상의 AAV 혈청형 캡시드에 의해 캡시드화된 하나 이상의 rAAV 작제물을 포함할 수 있다.

[0344] 일부 양태에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 약학적 투여와 양립 가능한 용매, 분산 매질, 코팅, 향균제, 항진균제 등을 포함한다. 보충 활성 화합물이 또한 본원에 기재된 임의의 조성물에 혼입될 수 있다. 이러한 조성물은 중성-완충된 염수, 포스페이트-완충된 염수 등과 같은 하나 이상의 완충제; 글루코스, 만노스, 수크로스, 및 텍스트란과 같은 하나 이상의 탄수화물; 만니톨; 하나 이상의 단백질, 폴리펩티드, 또는 아미노산, 예를 들어, 글리신; 하나 이상의 항산화제; EDTA 또는 글루타티온과 같은 하나 이상의 킬레이트제; 및/또는 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 제형은 주사용 용액, 주사용 겔, 약물-방출 캡슐 등과 같은 투여 형태이다.

[0345] 일부 양태에서, 본 개시의 조성물은 정맥내 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태에서, 본 개시의 조성물은 와우내 투여를 위해 제형화된다. 일부 양태에서, 조성물(예를 들어, 치료 조성물)은 지질 나노입자, 중합체 나노입자, 미니-서클 DNA 및/또는 CELiD DNA를 포함하도록 제형화된다.

[0346] 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 와우내 투여를 위한 멸균 현탁액으로 제형화된다. 일부 양태에서, 조성물은 작제물을 밀리리터(mL) 당 적어도 1E11, 적어도 5E11, 적어도 1E12, 적어도 5E12, 적어도 1E13, 적어도 2E13, 적어도 3E13, 적어도 4E13, 적어도 5E13, 적어도 6E13, 적어도 7E13, 적어도 8E13, 적어도 9E13,

또는 적어도 1E14 벡터 게놈(vg)의 양으로 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 작제물을 밀리리터(mL) 당 최대 1E15, 최대 5E14, 최대 1E14, 최대 5E13, 최대 1E13, 최대 9E12, 최대 8E12, 최대 7E12, 최대 6E12, 최대 5E12, 최대 4E12, 최대 3E12, 최대 2E12, 또는 최대 1E12 벡터 게놈(vg)의 양으로 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 작제물을 밀리리터(mL) 당 1E12 내지 1E13, 5E12 내지 5E13, 또는 1E13 내지 2E13 벡터 게놈(vg)의 양으로 포함한다.

[0879] [0347] 일부 양태에서, 치료 조성물은 합성 외립프 용액을 포함하도록 제형화된다. 예를 들어, 일부 양태에서, 합성 외립프 용액은 20-200mM NaCl; 1-5 mM KCl; 0.1-10mM CaCl₂; 1-10mM 글루코스; 및 2-50 mM HEPES를 포함하며, 약 6 내지 약 9의 pH를 갖는다. 일부 양태에서, 치료 조성물은 생리학적으로 적합한 용액을 포함하도록 제형화된다. 예를 들어, 일부 양태에서, 생리학적으로 적합한 용액은 8.10mM 이염기성 소듐 포스페이트, 1.5mM 모노포타슘 포스페이트, 2.7mM 포타슘 클로라이드, 172mM 소듐 클로라이드, 및 0.001% 플루론산(F68)의 최종 농도로 제조된, 플루론산 F68을 갖는 상업적으로 이용 가능한 1xPBS를 포함한다. 일부 양태에서, 대안적인 플루론산이 이용된다. 일부 양태에서, 대안적인 이온 농도가 이용된다.

[0880] [0348] 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 약학적 조성물은 포유동물 세포로의 핵산 또는 본원에 기재된 임의의 작제물의 진입을 촉진하는 하나 이상의 제제를 추가로 포함할 수 있다(예를 들어, 리포솜 또는 양이온성 지질). 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 작제물은 천연 및/또는 합성 중합체를 사용하여 제형화될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 조성물에 포함될 수 있는 중합체의 비제한적인 예는 DYNAMIC POLYCONJUGATE® (Arrowhead Research Corp., Pasadena, Calif.), Mirus Bio(Madison, Wis.) 및 Roche Madison(Madison, Wis.)으로부터의 제형, PhaseRX 중합체 제형, 예를 들어, 비제한적으로, SMARTT POLYMER TECHNOLOGY®(PhaseRX, Seattle, Wash.), DMRI/DOPE, 폴록사머, Vical(San Diego, Calif.)로부터의 VAXFECTIN® 애주번트, 키토산, Calando Pharmaceuticals(Pasadena, Calif.)로부터의 사이클로덱스트린, 텐드리머 및 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 중합체, RONDEL™(RNAi/올리고뉴클레오타이드 나노입자 전달) 중합체(Arrowhead Research Corporation, Pasadena, Calif.), 및 pH 반응성 공-블록 중합체, 예를 들어, 비제한적으로, PhaseRX(Seattle, Wash.)에 의해 생산된 것들을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 이들 중합체 중 다수는 올리고뉴클레오타이드를 생체내에서 포유동물 세포로 전달하는 효능을 입증하였다(예를 들어, 문헌[deFougerolles, Human Gene Ther. 19:125-132, 2008; Rozema et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:12982-12987, 2007; Rozema et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:12982-12987, 2007; Hu-Lieskovan et al., Cancer Res. 65:8984-8982, 2005; Heidel et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:5715-5721, 2007] 참조, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다).

[0881] [0349] 일부 양태에서, 조성물은 약학적으로 허용되는 담체(예를 들어, 포스페이트 완충된 염수, 염수, 또는 정균수)를 포함한다. 제형화시, 용액은 투여 제형과 양립 가능한 방식으로 그리고 치료적으로 유효한 양으로 투여될 것이다. 제형은 주사용 용액, 주사용 겔, 약물-방출 캡슐 등과 같은 다양한 투여 형태로 용이하게 투여된다.

[0882] [0350] 일부 양태에서, 본원에 제공된 조성물은, 예를 들어, 이들의 의도된 투여 경로와 양립 가능하도록 제형화될 수 있다. 의도된 투여 경로의 비제한적인 예는 국소 투여(예를 들어, 와우내 투여)이다. 일부 양태에서, 제공된 조성물은 하나의 핵산 작제물을 포함한다. 일부 양태에서, 제공된 조성물은 2개 이상의 상이한 작제물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드) 및/또는 이의 기능적 특징 부분을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 단일 핵산 작제물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드) 및/또는 이의 기능적 특징 부분을 인코딩하는 코딩 서열을 포함하는 단일 핵산 작제물을 포함하며, 이것이 포유동물 세포에 도입될 때 코딩 서열은 포유동물 세포의 게놈에 통합된다.

[0883] [0351] 또한, 본원에 기재된 임의의 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 일부 양태에서, 키트는 고체 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 적어도 2개의 상이한 작제물을 포함하는 동결건조된 조성물) 및 동결건조된 조성물을 가용화하기 위한 액체를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 키트는 본원에 기재된 임의의 조성물을 포함하는 미리 로딩된 주사기를 포함할 수 있다.

[0884] [0352] 일부 양태에서, 키트는 본원에 기재된 임의의 조성물(예를 들어, 수성 조성물, 예를 들어, 수성 약학적 조성물로서 제형화됨)을 포함하는 바이알을 포함한다.

[0885] [0353] 일부 양태에서, 키트는 본원에 기재된 임의의 방법을 수행하기 위한 설명서를 포함할 수 있다.

[0886] **유전적으로 변형된 세포**

[0887] [0354] 본 개시는 또한 본원에 기재된 임의의 핵산, 작제물 또는 조성물을 포함하는 세포(예를 들어, 동물 세포, 예를 들어, 포유동물 세포, 예를 들어, 영장류 세포, 예를 들어, 인간 세포)를 제공한다. 일부 양태에서, 동물 세포는 인간 세포(예를 들어, 인간 지지 세포 또는 인간 유모 세포)이다. 다른 양태에서, 동물 세포는 비-인간 포유동물(예를 들어, 원숭이 세포, 고양이과 세포, 개과 세포 등)이다. 당업자는 본원에 기재된 핵산 및 작제물이 임의의 동물 세포(예를 들어, 수의학적 개입에 적합한 임의의 동물의 지지 또는 유모 세포)로 도입될 수 있음을 이해할 것이다. 작제물의 비제한적인 예 및 작제물을 동물 세포에 도입하기 위한 방법이 본원에 기재된다.

[0888] [0355] 일부 양태에서, 동물 세포는 유모 및/또는 지지 세포를 포함하는 내이의 임의의 세포일 수 있다. 이러한 세포의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 헨센 세포, 다이테르스 세포, 내림프관 및 내림프관의 세포, 소낭, 타원낭, 및 팽대부의 이행 세포, 내부 및 외부 유모 세포, 나선 인대 세포, 나선 신경절 세포, 나선 용기 세포, 외부 소낭 세포, 변연 세포, 중간 세포, 기저 세포, 내부 기둥 세포, 외부 기둥 세포, 클라우디우스 세포, 내부 경계 세포, 내부 지절골 세포, 또는 혈관선조의 세포.

[0889] [0356] 일부 양태에서, 동물 세포는 와우의 특수 세포이다. 일부 양태에서, 동물 세포는 유모 세포이다. 일부 양태에서, 동물 세포는 와우 내부 유모 세포 또는 와우 외부 유모 세포이다. 일부 양태에서, 동물 세포는 와우 내부 유모 세포이다. 일부 양태에서, 동물 세포는 와우 외부 유모 세포이다.

[0890] [0357] 일부 양태에서, 동물 세포는 시험관내 세포이다. 일부 양태에서, 동물 세포는 동물, 예를 들어, 영장류 및/또는 인간에 내생적으로 존재하는 세포 유형이다. 일부 양태에서, 동물 세포는 동물로부터 수득되고 생체 외에서 배양된 자가 세포이다. 일부 양태에서, 생체의 세포는 내이 세포이다. 일부 양태에서, 생체의 세포는 내이 지지 세포이다. 일부 양태에서, 생체의 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 측면 큰 상피 용기 세포(LGER), 및 OC90+ 세포(OC90)이다. 일부 양태에서, 생체의 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포이다.

[0891] **방법**

[0892] [0358] 무엇보다도, 본 개시는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 작제물, 또는 폴리뉴클레오티드를 대상체의 내이(예를 들어, 와우)에 도입하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 양태에서 대상체(예를 들어, 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 영장류, 예를 들어, 인간)의 내이(예를 들어, 와우)에 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물, 작제물, 또는 폴리뉴클레오티드를 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 임의의 이러한 방법의 일부 양태에서, 대상체는 결함이 있는 내이 세포 표적 유전자(예를 들어, 유전자에 의해 인코딩된 지지 및/또는 청력 세포 표적 단백질의 발현 및/또는 활성을 감소시키는 돌연변이를 갖는 지지 및/또는 청력 세포 표적 유전자)를 갖는 것으로 이전에 확인되었다. 임의의 이러한 방법의 일부 양태는 도입 또는 투여 단계 전에 대상체가 결함이 있는 내이 세포 표적 유전자를 가지고 있는지 결정하는 것을 추가로 포함한다. 임의의 이러한 방법의 일부 양태는 대상체에서 내이 세포 표적 유전자의 돌연변이를 검출하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 임의의 방법의 일부 양태는 대상체를 비증후군성 또는 증후군성 감각신경성 청력 손실을 갖는 것으로 확인하거나 진단하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0893] [0359] 일부 양태에서, 대상체, 예를 들어, 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 영장류, 예를 들어, 인간의 내이에서 내이 세포 표적 유전자 결함을 교정하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 방법은 대상체의 내이에 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 투여는 대상체의 내이의 임의의 세포 서브세트에서 내이 세포 표적 유전자 결함을 복구 및/또는 개선한다. 일부 양태에서, 내이 표적 세포는 감각 세포, 예를 들어, 유모 세포, 및/또는 비감각 세포, 예를 들어, 지지 세포, 및/또는 내이 세포의 모든 또는 임의의 서브세트일 수 있다.

[0894] [0360] 또한 대상체의 내이에 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체(예를 들어, 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 영장류, 예를 들어, 인간)의 내이 세포의 임의의 서브세

트에서 내이 세포 표적 단백질의 발현을 촉진(예를 들어, 발현 수준 증가)시키는 방법이 본원에 제공되고, 여기서 투여는 대상체의 내이의 임의의 세포 서브세트에서 내이 세포 표적 단백질(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드))의 발현 수준을 증가시킨다. 일부 양태에서, 내이 표적 세포는 감각 세포, 예를 들어, 유모 세포, 및/또는 비감각 세포, 예를 들어, 지지 세포, 및/또는 내이 세포의 모든 또는 임의의 서브세트일 수 있다.

[0895] [0361] 또한 대상체의 내이에 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 결함이 있는 내이 세포 표적 유전자를 갖는 것으로 확인된 대상체(예를 들어, 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 영장류, 예를 들어, 인간)에서 청력 손실, 예를 들어, 비중후군성 감각신경성 청력 손실 또는 중후군성 감각신경성 청력 손실을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0896] [0362] 또한 대상체의 내이에 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 내이 장애를 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에서 시냅스를 회복시키고/거나 나선 신경절 신경을 보존하는 방법이 본원에 제공된다.

[0897] [0363] 또한 전정 수도관의 크기를 감소시키고/시키거나 적절한 크기로 회복시키는 방법이 본원에 제공된다. 또한 대상체의 내이에 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 내이 장애를 갖는 것으로 확인되거나 진단된 대상체에서 내림프 pH를 적절한 및/또는 허용되는 수준으로 회복시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0898] [0364] 또한 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)를 이를 필요로 하는 대상체의 내이 지지 세포에서 발현시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 측면 큰 상피 용기 세포(LGER), 및 OC90+ 세포(OC90) 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0899] [0365] 일부 양태에서, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 치료적 단백질은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0900] [0366] 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 단백질은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0901] [0367] 일부 양태에서, 투여는 대상체의 내이로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 와우로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 등근창 막 주사를 통해 이루어진다.

- [0902] [0368] 또한 이를 필요로 하는 대상체의 내이 지지 세포에서 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현은 비-내이 지지 세포에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 운부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 운부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 치료적 단백질은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0903] [0369] 또한 이를 필요로 하는 내이 지지 세포에서 폴리펩티드의 발현을 촉진(예를 들어, 발현 증가)하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현은 비-내이 지지 세포에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 운부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 운부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 단백질은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0904] [0370] 일부 양태에서, 투여는 대상체의 내이로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 와우로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 등근창 막 주사를 통해 이루어진다.
- [0905] [0371] 또한 비-내이 지지 세포에서 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 측면 큰 상피 용기 세포(LGER), 및 OC90+ 세포(OC90) 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0906] [0372] 또한 비-내이 지지 세포에서 폴리펩티드의 발현을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 측면 큰 상피 용기 세포(LGER), 및 OC90+ 세포(OC90) 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열

3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0907]

[0373] 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 치료적 단백질은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 내이로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 와우로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 등근창 막 주사를 통해 이루어진다.

[0908]

[0374] 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 단백질은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 내이로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 와우로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 등근창 막 주사를 통해 이루어진다.

[0909]

[0375] 또한 내이 세포에서 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현과 관련된 독성을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 내이 세포는 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 치료적 단백질(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 내이로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 와우로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 등근창 막 주사를 통해 이루어진다.

[0910]

[0376] 또한 내이 세포에서 폴리펩티드의 발현과 관련된 독성을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 내이 세포는 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 단백질은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 투여는 대상체

의 내이로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 와우로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 등근창 막 주사를 통해 이루어진다.

[0911] [0377] 또한 청력 손실로 고통받거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체에서 청력 손실을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 치료적 폴리펩티드(예를 들어, Connexin 26 폴리펩티드)의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 치료적 단백질(예를 들어, Connexin 26)은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬 유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0912] [0378] 또한 청력 손실로 고통받거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체에서 청력 손실을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소, 억제, 또는 제거된다. 일부 양태에서, 폴리펩티드의 발현으로 인한 독성은 내이 유모 세포, 나선 신경절 세포, 측면 지지 세포, 기저막 세포, 내측 지지 세포, 나선 윤부 세포, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 양태에서, 단백질은 내이 지지 세포에서 우세하게 발현된다. 일부 양태에서, 내이 지지 세포는 내부 지질골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬 유모세포, 및 측벽의 다른 세포 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0913] [0379] 일부 양태에서, 투여는 대상체의 내이로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 대상체의 와우로의 투여이다. 일부 양태에서, 투여는 등근창 막 주사를 통해 이루어진다.

[0914] [0380] 또한 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 조성물을 대상체의 내이에 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0915] [0381] 또한 청력 손실(예를 들어, 비증후군성 감각신경성 청력 손실 또는 증후군성 감각신경성 청력 손실)의 치료를 위한 외과적 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 상기 방법은 대상체의 와우 내로 제1 절개 지점에서 제1 절개를 도입하는 단계; 및 치료적 유효량의 본원에 제공된 임의의 조성물을 와우내로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 제1 절개 지점에서 대상체에 투여된다. 일부 양태에서, 조성물은 제1 절개 부 내로 또는 통해 대상체에 투여된다.

[0916] [0382] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 조성물은 와우 난원창 막 내로 또는 통해 대상체에 투여된다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 조성물은 와우 등근창 막 내로 또는 통해 대상체에 투여된다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 조성물은 등근창 막에 복수의 절개를 생성할 수 있는 의료 장치를 사용하여 투여된다. 일부 양태에서, 의료 장치는 복수의 미세 바늘을 포함한다. 일부 양태에서, 의료 장치는 일반적으로 원형인 제1 측면을 포함하는 복수의 미세 바늘을 포함하고, 여기서 각각의 미세 바늘은 적어도 약 10 마이크론의 직경을 갖는다. 일부 양태에서, 의료 장치는 조성물을 보유할 수 있는 베이스 및/또는 저장소를 포함한다. 일부 양태에서, 의료 장치는 조성물을 전달할 수 있는 루멘을 개별적으로 포함하는 복수의 중공 미세 바늘을 포함한다. 일부 양태에서, 의료 장치는 적어도 부분 진공을 발생시키기 위한 수단을 포함한다.

[0917] [0383] 일부 양태에서, 본 개시의 기술은 청력 손실을 갖거나 청력 손실의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용된다. 이러한 일부 양태에서, 병원성 변이체는 청력 손실을 유발하거나 유발할 위험이 있다.

[0918] [0384] 일부 양태에서, 청력 손실을 겪고 있는 대상체는 청력 손실을 유발할 수 있는 하나 이상의 돌연변이가 존재하는지 여부 및 어디에 존재할 수 있는지를 결정하기 위해 평가될 것이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 대상체 또는 동물은 포유동물이고, 일부 양태에서, 포유동물은 가축, 농장 동물, 동물원 동물, 비 인간 영장류, 또는 인간이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 동물, 대상체, 또는 포유동물은 성

인, 10대, 청소년, 어린이, 소아, 유아, 또는 신생아이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 동물, 대상체, 또는 포유동물은 1-5, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 1-110, 2-5, 2-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-110, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-110, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 60-80, 60-90, 60-100, 70-90, 70-100, 70-110, 80-100, 80-110, 또는 90-110세이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 대상체 또는 포유동물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11개월령이다.

- [0919] [0385] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 상기 방법은 청력 개선을 필요로 하는 대상체에서 적어도 10일, 적어도 15일, 적어도 20일, 적어도 25일, 적어도 30일, 적어도 35일, 적어도 40일, 적어도 45일, 적어도 50일, 적어도 55일, 적어도 60일, 적어도 65일, 적어도 70일, 적어도 75일, 적어도 80일, 적어도 85일, 적어도 100일, 적어도 105일, 적어도 110일, 적어도 115일, 적어도 120일, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 또는 적어도 12개월 동안 청력 개선(예를 들어, 본원에 기술된 청력 개선을 결정하기 위한 임의의 측정 기준)을 초래한다.
- [0920] [0386] 일부 양태에서, 대상체(예를 들어, 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간)는 증후군성 또는 비증후군성 감각신경성 청력 손실을 갖거나 발생할 위험이 있다.
- [0921] [0387] 일부 양태에서, 대상체(예를 들어, 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간)는 증후군성 또는 비증후군성 감각신경성 청력 손실을 갖는 것으로 확인되었다.
- [0922] [0388] 일부 양태에서, 대상체(예를 들어, 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간)는 청력 손실의 위험(예를 들어, 유전자 돌연변이의 보인자가 될 위험)이 있는 것으로 확인되었다. 일부 이러한 양태에서, 대상체(예를 들어, 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간)는 청력 손실 또는 청력 손실의 위험의 특정 위험 인자(예를 들어, 알려진 부모 보인자, 고통받는 형제자매, 또는 청력 손실의 증상)를 가질 수 있다. 일부 이러한 양태에서, 대상체(예를 들어, 동물, 예를 들어, 포유동물, 예를 들어, 인간)는 (예를 들어, 유전자 시험을 통해) 이전에 확인되지 않은 유전자의 돌연변이의 보인자인 것으로 확인되었다(). 이러한 일부 양태에서, 확인된 돌연변이는 새로운 것일 수 있고(즉, 문헌에 이전에 기술되지 않음), 청력 손실로 고통받거나 민감한 대상체에 대한 치료 방법은 특정 환자의 돌연변이(들)에 맞춰 개인화될 것이다.
- [0923] [0389] 일부 양태에서, 증후군성 또는 비증후군성 감각신경성 청력 손실의 성공적인 치료는 당 분야에 공지된 임의의 통상적인 기능 청력 시험을 사용하여 대상체에서 결정될 수 있다. 기능 청력 시험의 비제한적인 예는 다양한 유형의 청력 검정(예를 들어, 순음 시험, 언어 시험, 중이 시험, 청각 뇌간 반응, 및 귀음향 방사)이다.
- [0924] [0390] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 조성물의 2개 이상의 용량이 대상체의 와우에 도입되거나 투여된다. 임의의 이러한 방법의 일부 양태는 대상체의 와우에 제1 용량의 조성물을 도입하거나 투여하는 단계, 제1 용량의 도입 또는 투여 후 대상체의 청력 기능을 평가하는 단계, 및 추가 용량의 조성물을 (예를 들어, 당 분야에 공지된 임의의 청력 시험을 사용하여 결정시) 정상 범위 내의 청력 기능을 갖지 않는 것으로 밝혀진 대상체의 와우에 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0925] [0391] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 양태에서, 조성물은 와우내 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 본원에 기재된 조성물은 와우내 투여 또는 국소 투여를 통해 투여될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 조성물은 의료 장치(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 예시적인 의료 장치)의 사용을 통해 투여된다.
- [0926] [0392] 일부 양태에서, 와우내 투여는 본원에 기술되거나 당 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 일부 양태에서, 조성물은 다음의 외과적 기술을 사용하여 와우 내로 투여되거나 도입될 수 있다: 먼저 0도, 2.5-mm 강성 내시경을 사용한 시각화를 사용하여, 외이도를 청소하고 둥근 칼을 사용하여 약 5-mm의 고막 피판의 윤곽을 예리하게 그린다. 이후 고막 피판을 들어올리고 중이를 후방으로 진입시킨다. 고실 끈 신경을 확인하고 분할하고, 큐렛을 사용하여 순관(scutal) 뼈를 제거하여 둥근창 막을 노출시킨다. 투여되거나 도입된 조성물의 정점 분포를 향상시키기 위해, 수술용 레이저를 사용하여 조성물의 트랜스-둥근창 막 주입 동안 외림프 변위를 허용하도록 난원창에 작은 2-mm 천공을 만들 수 있다. 이후 미세주입 장치를 프라임밍하고 수술 부위로 가져온다. 장치는 둥근창으로 이동되고, 팁은 미세바늘(들)에 의한 막의 침투를 허용하기 위해 골질 둥근창 돌출부 내에 안착된다. 조성물의 측정된, 꾸준한 주입을 가능하게 하기 위해 풋페달이 결합된다. 이후 장치를 빼내고 둥근창 및 둥굴 발판을 겔폼 패치로 밀봉한다.

- [0927] [0393] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 양태에서, 대상체는 증후군성 또는 비증후군성 감각신경성 청력 손실을 갖거나 발생할 위험이 있다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 양태에서, 대상체는 지지 세포 및/또는 유모 세포에서 발현될 수 있는 유전자인 내이 세포 표적 유전자에 돌연변이를 갖는 것으로 이전에 확인되었다.
- [0928] [0394] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 양태에서, 대상체는 (예를 들어, 유전자 시험을 통해) 내이 세포 표적 유전자에서 돌연변이의 보인자인 것으로 확인되었다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 양태에서, 대상체는 내이 세포 표적 유전자에 돌연변이를 갖는 것으로 확인되었고 청력 손실(예를 들어, 비증후군성 감각신경성 청력 손실 또는 증후군성 감각신경성 청력 손실, 예를 들어, DFNB1, DFNA3)로 진단되었다. 각각 바트-펄프리 증후군, 난청을 동반한 호저피상-유사 어린선(HID), 난청을 동반한 손발바닥 각피증, 각막염-어린선-난청(KID) 증후군, 또는 보빈켈 증후군. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 양태에서, 대상체는 청력 손실(예를 들어, 비증후군성 감각신경성 청력 손실 또는 증후군성 감각신경성 청력 손실)을 갖는 것으로 확인되었다. 일부 양태에서, 청력 손실(예를 들어, 비증후군성 감각신경성 청력 손실 또는 증후군성 감각신경성 청력 손실)의 성공적인 치료는 당 분야에 공지된 임의의 통상적인 기능 청력 시험을 사용하여 대상체에서 결정될 수 있다. 기능 청력 시험의 비제한적인 예는 다양한 유형의 청력 검정(예를 들어, 순음 시험, 언어 시험, 중이 시험, 청각 뇌간 반응, 및 귀음향 방사)을 포함한다.
- [0929] [0395] 일부 양태에서, 대상체 세포는 시험관내 세포이다. 일부 양태에서, 대상체 세포는 원래 대상체로부터 획득되고 생체외에서 배양된다. 일부 양태에서, 생체외 세포는 내이 세포이다. 일부 양태에서, 생체외 세포는 내부 지절골 세포/경계 세포(IPhC), 내부 기둥 세포(IPC), 외부 기둥 세포(OPC), 다이테르스 세포 열 1 및 2(DC1/2), 다이테르스 세포 열 3(DC3), 헨센 세포(Hec), 클라우디우스 세포/외고랑 세포(CC/OSC), 치간 세포(Idc), 내고랑 세포(ISC), 켈리커 기관 세포(KO), 큰 용기 상피 용기 세포(GER)(측면 큰 상피 용기 세포(LGER) 포함), 및 OC90+ 세포(OC90), 섬유모세포, 및 측벽의 다른 세포이다.
- [0930] [0396] 일부 양태에서, 대상체 세포는 결함이 있는 내이 세포 표적 유전자를 갖는 것으로 이전에 결정되었다. 일부 양태에서, 대상체 세포는 결함이 있는 유모 세포 표적 유전자를 갖는 것으로 이전에 결정되었다. 일부 양태에서, 대상체 세포는 결함이 있는 지지 세포 표적 유전자를 갖는 것으로 이전에 결정되었다.
- [0931] [0397] 이러한 방법의 일부 양태에서, 치료 후, 예를 들어, 본원에 기재된 조성물의 1회 또는 2회 이상의 투여 후, 활성 내이 세포 표적 단백질(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드))의 발현이 증가한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 활성 내이 표적 단백질(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드))의 발현 증가는 대조군 수준에 비해, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 작제물(들)을 포함하는 조성물의 도입 전에 내이 세포 표적 단백질의 발현 수준에 비해 상대적이다.
- [0932] [0398] 표적 단백질(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드))의 발현 및/또는 활성을 검출하는 방법은 당 분야에 공지되어 있다. 일부 양태에서, 내이 세포 표적 단백질의 발현 수준은 직접 검출될 수 있다(예를 들어, 내이 세포 표적 단백질 또는 표적 mRNA의 검출). 표적 RNA 또는 단백질(예를 들어, 폴리펩티드(예를 들어, 치료적 폴리펩티드, Connexin 26 폴리펩티드))의 발현 및/또는 활성을 직접 검출하기 위해 사용될 수 있는 기술의 비제한적인 예는 실시간 PCR, 웨스턴 블롯팅, 면역침전, 면역조직화학, 질량 분광분석, 또는 면역형광을 포함한다. 일부 양태에서, 내이 세포 표적 단백질의 발현은 간접적으로(예를 들어, 기능 청력 시험을 통해) 검출될 수 있다.
- [0933] **장치, 투여, 및 외과적 방법**
- [0934] [0399] 청력 손실(예를 들어, 비증후군성 감각신경성 청력 손실 또는 증후군성 감각신경성 청력 손실)을 치료하기 위한 치료 전달 시스템이 본원에 제공된다. 일 양태에서, 치료 전달 시스템은 i) 이를 필요로 하는 대상체의 내이의 둥근창 막에 하나 또는 복수의 절개를 생성할 수 있는 의료 장치, 및 ii) 유효 용량의 조성물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 조성물)을 포함한다. 일부 양태에서, 의료 장치는 복수의 미세바늘을 포함한다.
- [0935] [0400] 또한 청력 손실(예를 들어, 비증후군성 감각신경성 청력 손실 또는 증후군성 감각신경성 청력 손실)의 치료를 위한 외과적 방법이 본원에 제공된다. 일부 양태에서, 방법은 대상체의 와우 내로 제1 절개 지점에서 제1 절개를 도입하는 단계; 및 치료적 유효량의 본원에 제공된 임의의 조성물을 와우내로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 제1 절개 지점에서 대상체에 투여된다. 일부 양태에서, 조성물은 제1 절개부 내로 또는 통해 대상체에 투여된다.
- [0936] [0401] 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 조성물은 와우 난원창 막 내로 또

는 통해 대상체에 투여된다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 조성물은 와우 등근창 막 내로 또는 통해 대상체에 투여된다. 본원에 제공된 임의의 방법의 일부 양태에서, 조성물은 등근창 막에 복수의 절개를 생성할 수 있는 의료 장치를 사용하여 투여된다. 일부 양태에서, 의료 장치는 복수의 미세 바늘을 포함한다. 일부 양태에서, 의료 장치는 일반적으로 원형인 제1 측면을 포함하는 복수의 미세바늘을 포함하고, 여기서 각각의 미세바늘은 적어도 약 10 미크론의 직경을 갖는다. 일부 양태에서, 의료 장치는 조성물을 보유할 수 있는 베이스 및/또는 저장소를 포함한다. 일부 양태에서, 의료 장치는 조성물을 전달할 수 있는 루멘을 개별적으로 포함하는 복수의 중공 미세바늘을 포함한다. 일부 양태에서, 의료 장치는 적어도 부분 진공을 발생시키기 위한 수단을 포함한다.

[0937] [0402] 일부 양태에서, 본 개시는 외이도를 통해 중이 및/또는 내이에 접근하기 위해 최소 침습적이고 널리 허용되는 외과적 기술을 이용하는 전달 접근법을 기술한다. 절차는 난원창에서 중이와 내이 사이의 물리적 장벽 중 하나를 개방하고, 후속하여, 예를 들어, 도 5-8(또는 마이크로카테터)에 도시된 바와 같은 본원에 개시된 장치를 사용하여 제어된 유량 및 고정 부피의 본원에 개시된 조성물을 등근창 막을 통해 전달하는 것을 포함한다.

[0938] [0403] 일부 양태에서, 포유동물(예를 들어, 설치류(예를 들어, 마우스, 랫트, 햄스터, 또는 토끼), 영장류(예를 들어, NHP(예를 들어, 마카크, 침팬지, 원숭이, 또는 유인원) 또는 인간)을 위한 외과적 절차는 와우의 길이를 따라 AAV 벡터 형질도입 속도를 증가시키기 위한 배출(venting)을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 수술 동안 배출의 부재는 배출과 함께 수행된 수술 후 AAV 벡터 와우 세포 형질도입 속도와 비교할 때 더 낮은 AAV 벡터 와우 세포 형질도입 속도를 초래할 수 있다. 일부 양태에서, 배출은 와우 전체에 걸쳐 IHC의 약 75-100%의 형질도입 속도를 촉진한다. 일부 양태에서, 배출은 와우의 기저에서 약 50-70%, 약 60-80%, 약 70-90%, 또는 약 80-100%의 IHC 형질도입 속도를 허용한다. 일부 양태에서, 배출은 와우의 정점에서 약 50-70%, 약 60-80%, 약 70-90%, 또는 약 80-100%의 IHC 형질도입 속도를 허용한다.

[0939] [0404] 본원에 기재된 전달 장치는 수술실의 무균 영역에 배치될 수 있고, 튜빙의 말단은 무균 영역으로부터 제거되고 본원에 개시된 조성물(예를 들어, 하나 이상의 AAV 벡터)이 로딩되고 펌프에 장착된 주사기에 연결될 수 있다. 임의의 공기를 제거하기 위해 시스템의 적절한 프라이밍 후, 시각화(수술용 현미경, 내시경, 및/또는 원위 팁 카메라) 하에 바늘을 중이를 통해 통과시킬 수 있다. 바늘(또는 미세바늘)을 사용하여 RWM을 천공할 수 있다. 바늘은 스톱퍼가 RWM에 닿을 때까지 삽입될 수 있다. 이후 장치는 본원에 개시된 조성물이 선택된 기간 동안 제어된 유량으로 내이에 전달되는 동안 그 위치에 유지될 수 있다. 일부 양태에서, 유량(또는 주입 속도)은 약 30 $\mu\text{L}/\text{min}$, 또는 약 25 $\mu\text{L}/\text{min}$ 내지 약 35 $\mu\text{L}/\text{min}$, 또는 약 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 내지 약 40 $\mu\text{L}/\text{min}$, 또는 약 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 내지 약 70 $\mu\text{L}/\text{min}$, 또는 약 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 내지 약 90 $\mu\text{L}/\text{min}$, 또는 약 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 내지 약 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 속도를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 유량은 약 20 $\mu\text{L}/\text{min}$, 약 30 $\mu\text{L}/\text{min}$, 약 40 $\mu\text{L}/\text{min}$, 약 50 $\mu\text{L}/\text{min}$, 약 60 $\mu\text{L}/\text{min}$, 약 70 $\mu\text{L}/\text{min}$, 약 80 $\mu\text{L}/\text{min}$, 약 90 $\mu\text{L}/\text{min}$ 또는 약 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ 이다. 일부 양태에서, 선택된 기간(즉, 본원에 개시된 조성물이 흐르는 시간)은 약 3분, 또는 약 2.5분 내지 약 3.5분, 또는 약 2분 내지 약 4분, 또는 약 1.5분 내지 약 4.5분, 또는 약 1분 내지 약 5분일 수 있다. 일부 양태에서, 내이로 흐르는 본원에 개시된 조성물의 총 부피는 약 0.09 mL, 또는 약 0.08 mL 내지 약 0.10 mL, 또는 약 0.07 mL 내지 약 0.11 mL일 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물의 총 부피는 내이의 부피의 약 40% 내지 약 50%에 해당한다.

[0940] [0405] 전달이 완료되면 장치가 제거될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 장치는 단일-사용 일회용 제품으로 구성될 수 있다. 다른 양태에서, 본원에 기재된 장치는, 예를 들어, 교체 가능한 및/또는 멸균 가능한 바늘 서브-조립체를 갖는 다회용 멸균 가능한 제품으로 구성될 수 있다. 단일 사용 장치는 투여가 완료된 후 적절하게 폐기될 수 있다(예를 들어, 생물학적 위험물 용기에서).

[0941] [0406] 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 하나 또는 복수의 rAAV 작제물을 포함한다. 일부 양태에서, 하나 초과 rAAV 작제물이 조성물에 포함될 때, rAAV 작제물은 각각 상이하다. 일부 양태에서, rAAV 작제물은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항-VEGF 코딩 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 AAV 작제물을 포함하는 rAAV 입자를 포함한다. 일부 양태에서, rAAV 입자는 Anc80 캡시드(예를 들어, Anc80L65 캡시드)에 의해 캡시드화된다. 일부 양태에서, Anc80 캡시드는 SEQ ID NO: 44의 폴리펩티드를 포함한다.

[0942] [0407] 일부 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 외과적 절차로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 예를 들어, 외과적 절차를 통한 투여는 본원에 기재된 바와 같은 전달 장치를 통해 본원에 개시된 조성물을 내이에 주사하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 외과적 절차는 경외이도 고막절개술을 수행하는 단계; 레이저-보조 미세-등골절개술을 수행하는 단계; 및 본원에 기재된 바와 같은 전달 장치를 통해 본원에 개

시된 조성물을 내이에 주사하는 단계를 포함한다.

- [0943] [0408] 일부 양태에서, 외과적 절차는 경외이도 고막절개술을 수행하는 단계; 레이저-보조 미세-등골절개술을 수행하는 단계; 본원에 기재된 바와 같은 전달 장치를 통해 본원에 개시된 조성물을 내이에 주사하는 단계; 대상체의 등근창 및/또는 난원창 주위에 밀봉체를 적용하는 단계; 및 대상체의 고막 피판을 해부학적 위치로 낮추는 단계를 포함한다.
- [0944] [0409] 일부 양태에서, 외과적 절차는 경외이도 고막절개술을 수행하는 단계; 대상체의 등근창을 준비하는 단계; 레이저-보조 미세-등골절개술을 수행하는 단계; 내이로의 전달을 위해 본원에 기재된 바와 같은 전달 장치 및 본원에 기재된 조성물 둘 모두를 준비하는 단계; 전달 장치를 통해 본원에 개시된 조성물을 내이에 주사하는 단계; 대상체의 등근창 및/또는 난원창 주위에 밀봉체를 적용하는 단계; 및 대상체의 고막 피판을 해부학적 위치로 낮추는 단계를 포함한다.
- [0945] [0410] 일부 양태에서, 레이저-보조 미세-등골절개술을 수행하는 것은 KTP 이과 레이저 및/또는 CO2 이과 레이저를 사용하는 것을 포함한다.
- [0946] [0411] 또 다른 예로서, 본원에 개시된 조성물은 와우내 투여 경로를 위해 특별히 설계된 장치 및/또는 시스템을 사용하여 투여된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 장치의 설계 요소는 주사된 유체의 멸균성 유지; 내이에 도입된 기포의 최소화; 제어된 속도로 소량을 정확하게 전달하는 능력; 외과외에 의한 외이도를 통한 전달; 등근창 막(RWM), 또는 내이, 예를 들어, RWM 너머의 와우 구조에 대한 손상의 최소화; 및/또는 RWM을 통해 다시 누출되는 주사된 유체의 최소화를 포함할 수 있다.
- [0947] [0412] 또한 본원에 제공된 장치, 시스템, 및 방법은, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 청력 장애를 비제한적으로 포함하여, 본원에 개시된 조성물을 내이에 전달함으로써 이익을 얻을 수 있는 질환 및 장애를 치료하기 위해, 조성물을 내이에 안전하고 효율적으로 전달할 수 있는 가능성을 설명한다. 다른 예로서, 등골 발판에 배출구를 배치하고 RWM을 통해 주사함으로써, 본원에 개시된 조성물은 작용 부위에서 최소 회석으로 와우 전체에 분산된다. 기술된 장치의 개발은 외과적 투여 절차가 인간의 외이도를 통해 수행될 수 있게 한다. 기술된 장치는 와우의 외림프에 일정량의 유체를 주입한 후 귀로부터 제거될 수 있다. 대상체에서, 장치는 수술용 현미경 제어 하에 또는 내시경을 따라 외이도를 통해 전진할 수 있다.
- [0948] [0413] 본원에 개시된 임의의 방법에 사용하기 위한 예시적인 장치가 도 5-8에 기술되어 있다. 도 5는 내이에 유체를 전달하기 위한 예시적인 장치(10)를 예시한다. 장치(10)는 널링 핸들(12), 및 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지체(24)에 커플링되는 원위 핸들 접착제(14)(예를 들어, Loctite 4014와 같은 에폭시)를 포함한다. 널링 핸들(12)(또는 핸들 부분)은 그룹을 향상시키기 위해 널링 특징부 및/또는 홈을 포함할 수 있다. 널링 핸들(12)(또는 핸들 부분)은 약 5 mm 내지 약 15 mm 두께 또는 약 5 mm 내지 약 12 mm 두께, 또는 약 6 mm 내지 약 10 mm 두께, 또는 약 6 mm 내지 약 9 mm 두께, 또는 약 7 mm 내지 약 8 mm 두께일 수 있다. 널링 핸들(12)(또는 핸들 부분)은 사용 동안 유체가 장치(10)를 통해 통과할 수 있도록 중공일 수 있다. 장치(10)는 또한 널링 핸들(12)의 근위 단부(18)에 근위 핸들 접착제(16), 장치(10)의 원위 단부(20)에 스톱퍼(28)(도 34에 도시됨)를 갖는 바늘 서브-조립체(26)(도 6에 도시됨), 및 스트레인 릴리프 특징부(22)를 포함할 수 있다. 스트레인 릴리프 특징부(22)는 Santoprene 재료, Pebax 재료, 폴리우레탄 재료, 실리콘 재료, 나일론 재료, 및/또는 열가소성 엘라스토머를 포함할 수 있다. 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지체(24)는 그 내부에 배치된 구부러진 바늘(38)(도 6에 도시됨)을 둘러싸고 지지한다.
- [0949] [0414] 여전히 도 5를 참조하면, 스톱퍼(28)는 열가소성 물질 또는 플라스틱 중합체(예를 들어, UV-경화된 중합체) 뿐만 아니라 다른 적합한 물질을 포함할 수 있고, 구부러진 바늘(38)이 외이도로 너무 멀리 삽입되는 것을 방지하기 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 구부러진 바늘(38)이 측벽 또는 다른 내이 구조로 삽입되는 것을 방지하기 위해). 장치(10)는 또한 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지체(24)에 커플링되는 원위 핸들 접착제(14)와 널링 핸들(12) 사이에 배치된 테이퍼드 부분(23)을 포함할 수 있다. 널링 핸들(12)(또는 핸들 부분)은 핸들 부분(12)의 원위 단부에 테이퍼드 부분(23)을 포함할 수 있다. 장치(10)는 또한 장치(10)의 근위 단부(16)에 유체적으로 연결되어 장치를 상류 성분(예를 들어, 펌프, 주사기, 및/또는 일부 양태에서, 제어 시스템 및/또는 전원(도시되지 않음)에 연결될 수 있는 상류 성분)에 연결하는 유체 입구 라인의 역할을 하는 튜빙(36)을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 구부러진 바늘(38)(도 6에 도시됨)은 원위 단부(20)로부터, 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지체(24)를 통해, 테이퍼드 부분(23)을 통해, 널링 핸들(12)을 통해, 및 스트레인 릴리프 특징부(22)를 통해 튜빙(36)에 직접 유체적으로 연결된다. 다른 양태에서, 구부러진 바늘(38)은 널링 핸들의 중공 내부와 유체적으로 연결되며(예를 들어, 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지체(24)를 통해), 이는 차례로 근위 단부(16)에

서 튜빙(36)과 유체적으로 연결된다. 구부러진 바늘(38)이 장치(10)의 내부를 통해 완전히 연장되지 않는 양태에서, 접촉 영역(예를 들어, 중첩 네스팅된 하이포튜브(42) 사이), 공차, 및/또는 인터페이스 성분 사이의 밀봉제는 치료액이 (비교적 낮은 압력(예를 들어, 약 1 Pascal 내지 약 50 Pa, 또는 약 2 Pa 내지 약 20 Pa, 또는 약 3 Pa 내지 약 10 Pa)에서 작동하는) 장치(10) 밖으로 누출되는 것을 막기에 충분해야 한다.

[0950] [0415] 도 6은 본 개시된 양태의 측면에 따른, 구부러진 바늘 서브-조립체(26)의 측면도를 예시한다. 구부러진 바늘 서브-조립체(26)는 구부러진 부분(32)을 갖는 바늘(38)을 포함한다. 구부러진 바늘 서브-조립체(26)는 또한 구부러진 부분(32)에 커플링된 스톱퍼(28)를 포함할 수 있다. 구부러진 부분(32)은 귀의 막(예를 들어, RWM)을 관통하기 위해 장치(10)의 원위 단부(20)에 각진 팁(34)을 포함한다. 바늘(38), 구부러진 부분(32), 및 각진 팁(34)은 유체가 이를 통해 흐를 수 있도록 중공이다. 구부러진 부분(32)의 각도(46)(도 8에 도시된 바와 같음)는 다양할 수 있다. 스톱퍼(28) 기하형상은 원통형, 디스크형, 환형, 돔형, 및/또는 다른 적합한 형상일 수 있다. 스톱퍼(28)는 구부러진 부분(32) 위의 위치에 성형될 수 있다. 예를 들어, 스톱퍼(28)는 접착제 또는 압축 핏팅을 사용하여 구부러진 부분(32) 주위에 동심으로 위치될 수 있다. 접착제의 예는 UV 경화 접착제(예를 들어, Dymax 203A-CTH-FT), 엘라스토머 접착제, 열경화성 접착제(예를 들어, 에폭시 또는 폴리우레탄), 또는 에멀전 접착제(예를 들어, 폴리비닐 아세테이트)를 포함한다. 스톱퍼(28)는 각진 팁(34)이 원하는 삽입 깊이로 귀에 삽입되도록 구부러진 부분(32) 주위에 동심으로 끼워진다. 구부러진 바늘(38)은 점진 성형 뿐만 아니라 다른 적합한 기술을 사용하여 직선형 바늘로부터 형성될 수 있다.

[0951] [0416] 도 7은 내이에 유체를 전달하기 위한 예시적인 장치(10)의 사시도를 예시한다. 튜빙(36)의 길이는 약 1300 mm(도 7의 치수(11)) 내지 약 1600 mm, 또는 약 1400 mm 내지 약 1500 mm, 또는 약 1430 mm 내지 약 1450 mm일 수 있다. 스트레인 릴리스 특징부(22)는 약 25 mm 내지 약 30 mm의 길이(도 7의 치수(15)), 또는 약 20 mm 내지 약 35 mm의 길이일 수 있다. 핸들(12)의 길이는 약 155.4 mm(도 7의 치수(13)), 또는 약 150 mm 내지 약 160 mm, 또는 약 140 mm 내지 약 170 mm일 수 있다. 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지체(24)는 2개 이상의 네스팅된 하이포튜브, 예를 들어, 3개의 네스팅된 하이포튜브(42A, 42B, 및 42C), 또는 4개의 네스팅된 하이포튜브(42A, 42B, 42C, 및 42D)를 가질 수 있다. 하이포튜브(42A, 42B, 42C) 및 팁 조립체(26)의 총 길이(도 7의 치수(17))는 약 25 mm 내지 약 45 mm, 또는 약 30 mm 내지 약 40 mm, 또는 약 35 mm일 수 있다. 또한, 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지체(24)는 약 36 mm, 또는 약 25 mm 내지 약 45 mm, 또는 약 30 mm 내지 약 40 mm의 길이를 가질 수 있다. 3개의 네스팅된 하이포튜브(42A, 42B, 및 42C)는 각각 3.5 mm, 8.0 mm, 및 19.8 mm ± 약 20%의 길이를 가질 수 있다. 텔레스코핑 하이포튜브 바늘 지지체(24)의 최내측 네스팅된 하이포튜브(또는 가장 좁은 부분)는 바늘(38) 주위에 동심으로 배치될 수 있다.

[0952] [0417] 도 8은 본 개시된 양태의 측면에 따른, 장치(10)의 원위 단부(20)에 커플링된 구부러진 바늘 서브-조립체(26)의 사시도를 예시한다. 도 8에 도시된 바와 같이, 구부러진 바늘 서브-조립체(26)는 구부러진 부분(32)에 커플링된 바늘(38)을 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 구부러진 바늘(38)은 단일 바늘(예를 들어, 원하는 각도(46)을 포함하도록 이후 구부러진 직선형 바늘)일 수 있다. 바늘(38)은 33-게이지 바늘일 수 있거나, 약 32 내지 약 34, 또는 약 31 내지 35의 게이지를 포함할 수 있다. 더 미세한 게이지에서, 튜빙(36)이 꼬이거나 손상되지 않도록 주의해야 한다. 바늘(38)은 내이에 바늘(38)을 안전하고 정확하게 배치하기 위해 핸들(12)에 부착될 수 있다. 도 8에 도시된 바와 같이, 구부러진 바늘 서브-조립체(26)는 또한 구부러진 부분(32) 주위에 배치된 스톱퍼(28)를 포함할 수 있다. 도 8은 또한 구부러진 부분(32)이 귀의 막(예를 들어, RWM)을 관통하기 위한 각진 팁(34)을 포함할 수 있음을 보여준다. 스톱퍼(28)는 약 0.5 mm, 또는 약 0.4 mm 내지 약 0.6 mm, 또는 약 0.3 mm 내지 약 0.7 mm의 높이(48)를 가질 수 있다. 구부러진 부분(32)은 약 1.45 mm, 또는 약 1.35 mm 내지 약 1.55 mm, 또는 약 1.2 mm 내지 약 1.7 mm의 길이(52)를 가질 수 있다. 다른 양태에서, 구부러진 부분(32)은 스톱퍼(28)의 원위 단부와 각진 팁(34)의 원위 단부 사이의 거리가 약 0.5 mm 내지 약 1.7 mm, 또는 약 0.6 mm 내지 약 1.5 mm, 또는 약 0.7 mm 내지 약 1.3 mm, 또는 약 0.8 mm 내지 약 1.2 mm가 되도록 2.0 mm 초과 길이(52)를 가질 수 있다. 도 8은 스톱퍼(28)가 원통형, 디스크형, 및/또는 돔형의 기하형상을 가질 수 있음을 보여준다. 당업자는 다른 기하형상이 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0953] 청력 손실 및 회복 평가

[0954] [0418] 일부 양태에서, 청력 기능은 청각 뇌간 반응 측정(ABR)을 사용하여 결정된다. 일부 양태에서, 청력은 변조 이음향 방사(DPOAE)를 측정함으로써 시험된다. 이러한 일부 양태에서, 측정은 대상체의 한쪽 또는 양쪽 귀에서 수행된다. 이러한 일부 양태에서, 기록은 동일한 대상체에 대한 이전 기록 및/또는, 예를 들어, 청력 손실 대 정상 청력으로 정의되는 허용 가능한 청력 범위를 정의하는데 사용되는 이러한 반응 측정에 대한 알려진 임계값과 비교된다. 일부 양태에서, 대상체는 임의의 치료를 받기 전에 기록된 ABR 및/또는 DPOAE 측정치를 갖는

다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 하나 이상의 기술로 치료된 대상체는 치료 전과 비교하여 치료 후 ABR 및/또는 DPOAE 측정치의 개선을 가질 것이다. 일부 양태에서, ABR 및/또는 DPOAE 측정은 치료가 투여된 후 및 치료 후 규칙적인 후속 간격으로 수행된다.

[0955] [0419] 일부 양태에서, 청력 기능은 언어 패턴 인식을 사용하여 결정되거나 언어 치료사에 의해 결정된다. 일부 양태에서, 청력 기능은 순음 시험에 의해 결정된다. 일부 양태에서, 청력 기능은 골전도 검사를 통해 결정된다. 일부 양태에서, 청력 기능은 음향 반사 시험에 의해 결정된다. 일부 양태에서, 청력 기능은 고실측정에 의해 결정된다. 일부 양태에서, 청력 기능은 당 분야에 공지된 청력 분석의 임의의 조합에 의해 결정된다. 이러한 일부 양태에서, 측정은 전체적으로, 및/또는 대상체의 한쪽 또는 양쪽 귀에서 수행된다. 이러한 일부 양태에서, 기록 및/또는 전문 분석은 동일한 대상체에 대한 이전 기록 및/또는 분석 및/또는, 예를 들어, 청력 손실 대 정상 청력으로 정의되는 허용 가능한 청력 범위를 정의하는데 사용되는 이러한 반응 측정에 대한 알려진 임계값과 비교된다. 일부 양태에서, 대상체는 임의의 치료를 받기 전에 수행된 언어 패턴 인식, 순음 시험, 골전도 검사, 음향 반사 시험 및/또는 고실계측 측정 및/또는 분석을 갖는다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 하나 이상의 기술로 치료되는 대상체는 치료 전과 비교하여 치료 후 언어 패턴 인식, 순음 시험, 골전도 검사, 음향 반사 시험 및/또는 고실계측 측정에서 개선을 가질 것이다. 일부 양태에서, 언어 패턴 인식, 순음 시험, 골전도 검사, 음향 반사 시험 및/또는 고실계측 측정은 치료가 투여된 후 및 치료 후 규칙적인 후속 간격으로 수행된다.

[0956] 제조 방법

[0957] [0420] AAV 시스템은 일반적으로 당 분야에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Kelleher and Vos, Biotechniques, 17(6):1110-17 (1994); Cotton et al., P.N.A.S. U.S.A., 89(13):6094-98 (1992); Curiel, Nat Immun, 13(2-3):141-64 (1994); Muzyczka, Curr Top Microbiol Immunol, 158:97-129 (1992); and Asokan A, et al., Mol. Ther., 20(4):699-708 (2012)] 참조, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다). AAV 작제물을 생성하고 사용하기 위한 방법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,139,941, 4,797,368 및 PCT 출원 US2019/060328에 개시되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0958] [0421] 바이러스 작제물을 얻는 방법은 당 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, AAV 작제물을 생산하기 위해, 상기 방법은 전형적으로 AAV 캡시드 단백질 또는 이의 단편을 인코딩하는 핵산 서열; 기능성 rep 유전자; AAV 역 말단 반복부(ITR) 및 코딩 서열을 포함하는 재조합 AAV 작제물; 및 AAV 캡시드 단백질로 재조합 AAV 작제물의 패키징을 허용하기에 충분한 헬퍼 기능을 함유하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다.

[0959] [0422] 일부 양태에서, AAV 캡시드에 AAV 벡터를 패키징하기 위해 숙주 세포에서 배양될 성분은 트랜스로(in trans) 숙주 세포에 제공될 수 있다. 대안적으로, 임의의 하나 이상의 성분(예를 들어, 재조합 AAV 작제물, rep 서열, cap 서열 및/또는 헬퍼 기능)은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 하나 이상의 이러한 성분을 함유하도록 조작된 안정한 숙주 세포에 의해 제공될 수 있다. 일부 양태에서, 이러한 안정한 숙주 세포는 유도성 프로모터의 제어 하에 이러한 성분(들)을 함유한다. 일부 양태에서, 이러한 성분(들)은 항시적 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다. 일부 양태에서, 선택된 안정한 숙주 세포는 항시적 프로모터의 제어 하에 있는 선택된 성분(들) 및 하나 이상의 유도성 프로모터의 제어 하에 있는 선택된 다른 성분(들)을 함유할 수 있다. 예를 들어, 안정한 숙주 세포는 HEK293 세포(항시적 프로모터의 제어 하에 E1 헬퍼 기능을 함유함)로부터 유래되지만, 유도성 프로모터의 제어 하에 rep 및/또는 cap 단백질을 함유한다. 다른 안정한 숙주 세포가 통상적인 방법을 사용하여 당업자에 의해 생성될 수 있다.

[0960] [0423] 본 개시의 AAV를 생산하는데 필요한 재조합 AAV 작제물, rep 서열, cap 서열, 및 헬퍼 기능은 임의의 적절한 유전 요소(예를 들어, 작제물)를 사용하여 패키징 숙주 세포에 전달될 수 있다. 선택된 유전 요소는 당 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해, 예를 들어, 핵산 조작의 숙련가에게 전달될 수 있고, 이는 유전 공학, 재조합 공학, 및 합성 기술을 포함한다(예를 들어, 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y.] 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 유사하게, AAV 입자를 생성하는 방법은 잘 알려져 있고 임의의 적합한 방법이 본 개시와 함께 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[K. Fisher et al., J. Virol., 70:520-532 (1993) and U.S. Pat. No. 5,478,745] 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다).

[0961] [0424] 일부 양태에서, 재조합 AAV는 삼중 트랜스펙션 방법(예를 들어, 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 6,001,650에 기술된 바와 같음)을 사용하여 생산될 수 있다. 일부 양태에서, 재조합 AAV는 숙주 세포를 AAV 입자로 패키징될 재조합 AAV 작제물(코딩 서열 포함), AAV 헬퍼 기능 작제물, 및 보조 기능 작제물로 트랜스펙션시킴으로써 생산된다. AAV 헬퍼 기능 작제물은 생산적 AAV 복제 및 캡시드화를 위해 트랜스로 기능하는

"AAV 헬퍼 기능" 서열(즉, rep 및 cap)을 인코딩한다. 일부 양태에서, AAV 헬퍼 기능 작제물은 임의의 검출 가능한 야생형 AAV 입자(즉, 기능성 rep 및 cap 유전자를 함유하는 AAV 입자)를 생성시키지 않고 효율적인 AAV 작제물 생산을 지지한다. 본 개시와 함께 사용하기에 적합한 작제물의 비제한적인 예는 pHLP19(예를 들어, 미국 특허 번호 6,001,650 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다) 및 pRep6cap6 작제물(예를 들어, 미국 특허 번호 6,156,303 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다)를 포함한다. 보조 기능 작제물은 AAV가 복제를 위해 의존하는 비-AAV 유래된 바이러스 및/또는 세포 기능(즉, "보조 기능")에 대한 뉴클레오타이드 서열을 인코딩한다. 보조 기능은 AAV 유전자 전사의 활성화, 단계 특이적 AAV mRNA 스플라이싱, AAV DNA 복제, cap 발현 생성물의 합성, 및 AAV 캡시드 조립체와 관련된 모이어티를 포함하나 이에 제한되지 않는 AAV 복제에 필요한 기능을 포함할 수 있다. 바이러스-기반 보조 기능은 임의의 공지된 헬퍼 바이러스, 예를 들어, 아데노바이러스, 헤르페스바이러스(단순 포진 바이러스 타입-1이 아님) 및 백시니아 바이러스로부터 유래될 수 있다.

[0962] [0425] 대상체로의 전달에 적합한 AAV 바이러스 작제물을 생성 및 분리하기 위한 추가 방법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,790,449; 미국 특허 번호 7,282,199; WO 2003/042397; WO 2005/033321, WO 2006/110689; 및 미국 특허 번호 7,588,772에 기재되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 한 시스템에서, 생산자 세포주는 ITR에 의해 플랭킹된 코딩 서열을 인코딩하는 작제물 및 rep 및 cap을 인코딩하는 작제물(들)로 일시적으로 트랜스펙션된다. 또 다른 시스템에서, rep 및 cap을 안정적으로 공급하는 패키징 세포주는 ITR에 의해 플랭킹된 코딩 서열을 인코딩하는 작제물로 일시적으로 트랜스펙션된다. 이러한 시스템 각각에서, AAV 입자는 헬퍼 아데노바이러스 또는 헤르페스바이러스에 의한 감염에 반응하여 생산되고, AAV는 오염 바이러스로부터 분리된다. 다른 시스템은 바이러스 입자를 복구하기 위해 헬퍼 바이러스로의 감염을 필요로 하지 않는다--헬퍼 기능(즉, 아데노바이러스 E1, E2a, VA, 및 E4 또는 헤르페스바이러스 UL5, UL8, UL52, 및 UL29, 및 헤르페스바이러스 폴리머라제)은 또한 시스템에 의해 트랜스로 제공된다. 이러한 시스템에서, 헬퍼 기능은 헬퍼 기능을 인코딩하는 작제물로 세포의 일시적인 트랜스펙션에 의해 공급될 수 있거나, 세포는 헬퍼 기능을 인코딩하는 유전자를 안정적으로 함유하도록 조작될 수 있고, 이의 발현은 전사 또는 전사 후 수준으로 제어될 수 있다.

[0963] [0426] 일부 양태에서, 정제 후 바이러스 작제물 역가가 결정된다. 일부 양태에서, 역가는 정량적 PCR을 사용하여 결정된다. 특정 양태에서, 작제물에 특이적인 TaqMan 프로브는 작제물 수준을 결정하는데 이용된다. 특정 양태에서, TaqMan 프로브는 SEQ ID NO: 58로 표시되는 한편, 정방향 및 역방향 증폭 프라이머는 각각 SEQ ID NO: 59 및 60으로 예시된다.

[0964] **작제물의 정량화를 위한 예시적인 Taqman 프로브(SEQ ID NO: 58)**

[0965] /56-FAM/TCTGGCTCA/ZEN/CCGTCTCTTCATT/3IABkFQ/

[0966] **작제물의 정량화를 위한 예시적인 정방향 qPCR 프라이머(SEQ ID NO: 59)**

[0967] CAAACACTCCACCAGCATTG

[0968] **작제물의 정량화를 위한 예시적인 역방향 qPCR 프라이머(SEQ ID NO: 60)**

[0969] CAGCCACAACGAGGATCATA

[0970] [0427] 본원에 기재된 바와 같이, 일부 양태에서, 본 개시의 바이러스 작제물은 아데노-관련 바이러스(AAV) 작제물이다. AAV1, AAV2, AAV3(예를 들어, AAV3B), AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, 및 AAV Anc80 뿐만 아니라 이의 변이체를 포함하는 여러 AAV 혈청형이 특성화되었다. 일부 양태에서, AAV 입자는 AAV2/6, AAV2/8, AAV2/9, 또는 AAV2/Anc80 입자(예를 들어, AAV6, AAV8, AAV9, 또는 Anc80 캡시드(예를 들어, Anc80L65 캡시드)를 가짐 및 AAV2 ITR을 갖는 작제물)이다. 다른 AAV 입자 및 작제물은, 예를 들어, 문헌 [Sharma et al., Brain Res Bull. 2010 Feb 15; 81(2-3): 273, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다]에 기재되어 있다. 일반적으로, 임의의 AAV 혈청형은 본원에 기재된 코딩 서열을 전달하는데 사용될 수 있다. 그러나, 혈청형은 상이한 향성을 가지며, 예를 들어, 이들은 상이한 조직을 우선적으로 감염시킨다. 일부 양태에서, AAV 작제물은 자가-상보적 AAV 작제물이다.

[0971] [0428] 본 개시는 무엇보다도 AAV-기반 작제물의 제조 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 이러한 방법은 숙주 세포의 사용을 포함한다. 일부 양태에서, 숙주 세포는 포유동물 세포이다. 숙주 세포는 AAV 헬퍼 작제물, AAV 미니유전자 플라스미드, 보조 기능 작제물, 및/또는 재조합 AAV의 생산과 관련된 다른 전달 DNA의 수용자로서 사용될 수 있다. 상기 용어는 트랜스펙션된 원래 세포의 자손을 포함한다. 따라서, 본원에서 사용되는 "숙주 세

포"는 외인성 DNA 서열로 트랜스펙션된 세포를 지칭할 수 있다. 단일 부모 세포의 자손은 자연적, 우발적, 또는 고의적 돌연변이로 인해 원래 부모와 형태 또는 계통 또는 전체 DNA 보체에서 반드시 완전히 동일하지는 않을 수 있는 것으로 이해된다.

[0972] [0429] 대상세포의 전달에 적합한 AAV 입자를 생성 및 분리하기 위한 추가 방법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,790,449; 미국 특허 번호 7,282,199; WO 2003/042397; WO 2005/033321, WO 2006/110689; 및 미국 특허 번호 7,588,772에 기재되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 한 시스템에서, 생산자 세포주는 ITR에 의해 플랭킹된 코딩 서열을 인코딩하는 작제물 및 rep 및 cap을 인코딩하는 작제물(들)로 일시적으로 트랜스펙션된다. 또 다른 시스템에서, rep 및 cap을 안정적으로 공급하는 패키징 세포주는 ITR에 의해 플랭킹된 코딩 서열을 인코딩하는 작제물로 일시적으로 트랜스펙션된다. 이러한 시스템 각각에서, AAV 입자는 헬퍼 아데노바이러스 또는 헤르페스바이러스에 의한 감염에 반응하여 생산되고, AAV 입자는 오염 바이러스로부터 분리된다. 다른 시스템은 AAV 바이러스 입자를 복구하기 위해 헬퍼 바이러스로의 감염을 필요로 하지 않는다--헬퍼 기능(즉, 아데노바이러스 E1, E2a, VA, 및 E4 또는 헤르페스바이러스 UL5, UL8, UL52, 및 UL29, 및 헤르페스바이러스 폴리머라제)은 또한 시스템에 의해 트랜스로 제공된다. 이러한 시스템에서, 헬퍼 기능은 헬퍼 기능을 인코딩하는 작제물로 세포의 일시적인 트랜스펙션에 의해 공급될 수 있거나, 세포는 헬퍼 기능을 인코딩하는 유전자를 안정적으로 함유하도록 조작될 수 있고, 이의 발현은 전사 또는 전사 후 수준으로 제어될 수 있다.

[0973] [0430] 또 다른 시스템에서, ITR에 의해 플랭킹된 코딩 서열 및 rep/cap 유전자는 배칼로바이러스-기반 작제물로의 감염에 의해 곤충 숙주 세포에 도입된다. 이러한 생산 시스템은 당 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Zhang et al., 2009, Human Gene Therapy 20:922-929] 참조, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다). 이들 및 다른 AAV 생산 시스템을 제조하고 사용하는 방법은 또한 미국 특허 번호 5,139,941; 5,741,683; 6,057,152; 6,204,059; 6,268,213; 6,491,907; 6,660,514; 6,951,753; 7,094,604; 7,172,893; 7,201,898; 7,229,823; 및 7,439,065에 기재되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0974] 실시예

[0975] [0431] 본 개시는 하기 실험 실시예를 참조로 하여 추가로 상세히 설명된다. 이러한 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 달리 명시되지 않는 한 제한하려는 것이 아니다. 따라서, 본 개시는 결코 하기 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 및 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0976] [0432] 당업자는 선행 기술 및 하기 실시예 뿐만 아니라 당 분야에 공지된 것을 이용하여 본 개시의 기술을 제조하고 이용할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0977] 실시예 1: 폴리펩티드 또는 치료적 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 작제물의 작제

[0978] [0433] 이 실시예는 본원에 기재된 바와 같은 바이러스 작제물의 생성에 대한 설명을 제공한다. 재조합 AAV(rAAV) 입자는 문헌[Xiao et al., J Virol. 73(5):3994-4003, 1999, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다]에 사용된 아데노바이러스-비함유 방법으로 트랜스펙션에 의해 생성되었다. AAV ITR을 갖는 시스 플라스미드, AAV Rep 및 Cap 유전자를 갖는 트랜스 플라스미드, 및 아데노바이러스 계통으로부터의 필수 영역을 갖는 헬퍼 플라스미드를 HEK293 세포에서 공동-트랜스펙션시켰다. rAAV 작제물은 기재된 작제물을 사용하여 단일 작제물 전략 하에 인간 connexin 26을 발현하였다. AAV Anc80 캡시드를 제조하여 독특한 rAAV connexin 26 단백질 인코딩 작제물을 캡슐화하였다.

[0979] [0434] 당업자는 유사한 작제물이 이 실시예에 따라 제조될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, 단일, 이중, 또는 다중 작제물 전략 하에 포유동물, 영장류, 또는 인간 connexin 26을 발현하는 rAAV 작제물이 생성될 수 있다. AAV 혈청형 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, rh8, rh10, rh39, rh43, 및 Anc80을 각각 제조하여 (i) 연쇄체형성(concatemerization)-트랜스플라이싱 전략, (ii) 하이브리드 인트론-상동성 재조합-트랜스플라이싱 전략, (iii) 문헌[Pryadkina et al., Meth. Clin. Devel. 2:15009, 2015, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다]에 요약된 엑손 상동성 재조합 전략, 및 (iv) 단일 작제물 전략을 시험하기 위해 connexin 26 작제물의 4개 세트를 캡슐화할 수 있다. 일부 양태에서, 재조합 AAV(rAAV) 입자는 문헌[Xiao et al., J Virol. 73(5):3994-4003, 1999, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다]에 사용된 아데노바이러스-비함유 방법으로 트랜스펙션에 의해 생성된다.

[0980] 실시예 2: 바이러스 입자의 생성 및 정제

[0981] [0435] 이 실시예는 바이러스 작제물의 정제에 대한 설명을 제공한다. 재조합 AAV(rAAV)는 삼중 트랜스펙션

프로토콜을 사용하여 생산되고 정제된다. 분획을 도트 블롯에 의해 분석하여 rAAV 게놈을 함유하는 것들을 결정한다. 각 제조물의 바이러스 게놈 수(vg)는 AAV 작제물 게놈의 ITR 영역에 상응하는 프라이머 및 프로브를 사용하는 정량적 실시간 PCR-기반 적정 방법에 의해 결정된다(Bartoli et al., Gene. Ther. 13:20-28, 2006, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다).

[0982] [0436] 이 실시예의 일부 양태에서, 재조합 AAV(rAAV)는 문헌[Pryadkina et al., Mol. Ther. 2:15009, 2015, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다]에 기재된 바와 같이 표준 삼중 트랜스팩션 프로토콜을 사용하여 생산되고 2개의 순차적 세습 클로라이드(CsCl) 밀도 구배에 의해 정제되었다. 두 번째 원심분리의 끝에, 500 μ l의 11개의 분획을 CsCl 밀도 구배 튜브로부터 회수하고 1x PBS에서 투석을 통해 정제하였다. 분획을 도트 블롯에 의해 분석하여 rAAV 게놈을 함유하는 것들을 결정하였다. 각 제조물의 바이러스 게놈 수(vg)는 AAV 작제물 게놈의 ITR 영역에 상응하는 프라이머 및 프로브를 사용하는 정량적 실시간 PCR-기반 적정 방법에 의해 결정되었다(Bartoli et al., Gene. Ther. 13:20-28, 2006, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다).

[0983] [0437] 당업자는 유사한 생산 및 정제 공정이 이 실시예에 따라 수행될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, rAAV 입자는 당 분야에 공지된 다양한 컬럼 크로마토그래피 방법을 사용하여 정제될 수 있고/있거나 바이러스 게놈은 대안적인 프라이머 세트를 사용하여 정량화될 수 있다.

[0984] 실시예 3: 바이러스 입자의 제형

[0985] [0438] 이 실시예는 rAAV 입자 및 생리학적으로 허용되는 용액을 포함하는 조성물의 제조에 관한 것이다. rAAV 입자를 생산하고 1.2×10^{13} vg/mL의 역가로 정제한 다음, 생리학적으로 허용되는 용액(예를 들어, 8.10mM 이염기성 소듐 포스페이트, 1.5mM 모노포타슘 포스페이트, 2.7mM 포타슘 클로라이드, 172mM 소듐 클로라이드, 및 0.001% 플루론산 F68의 최종 농도로 제조된 플루론산 F68을 갖는 상업적으로 이용 가능한 1xPBS)에서 6×10^4 , 1.3×10^5 , 1.8×10^5 , 4.5×10^9 , 및 1.3×10^{10} vg/mL의 희석액으로 제조하였다.

[0986] [0439] 대안적인 양태에서, rAAV를 생산하고 공지된 농도(예를 들어, 약 1×10^{13} vg/mL의 역가)로 정제한 다음 생리학적으로 허용되는 완충제(예를 들어, 8.10mM 이염기성 소듐 포스페이트, 1.5mM 모노포타슘 포스페이트, 2.7mM 포타슘 클로라이드, 172mM 소듐 클로라이드, 및 0.001% Pluronic Acid F68의 최종 농도로 제조된, 플루론산 F68을 갖는 상업적으로 이용 가능한 1xPBS; 또는 문헌[Chen et al., J Controlled Rel. 110:1-19, 2005, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다]에 기재된 바와 같이 NaOH로 적정하여 pH가 7.5로 조정된(총 Na⁺ 농도 130 mM), 예를 들어, NaCl, 120 mM; KCl, 3.5 mM; CaCl₂, 1.5 mM; 글루코스, 5.5 mM; HEPES, 20 mM을 포함하는 인공 외립프)에서 원하는 농도(예를 들어, 6×10^4 , 1.3×10^5 , 1.8×10^5 , 4.5×10^9 , 및 1.3×10^{10} vg/mL의 희석액)로 제조한다. 당업자는 대안적인 제형이 이 실시예에 따라 제조될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, rAAV 입자는 대안적인 역가로 정제되고, 대안적인 희석액으로 제조되고, 대안적인 적합한 용액에 현탁될 수 있다.

[0987] 실시예 4: 장치 설명

[0988] [0440] 이 실시예는 내이로의 rAAV 입자의 전달에 적합한 장치에 관한 것이다. rAAV 입자를 포함하는 조성물은 둥근창 막(RWM)의 일관되고 안전한 침투를 위해 설계된 특수 마이크로카테터를 사용하여 대상체의 와우에 전달된다. 마이크로카테터는 전달 절차를 수행하는 외과위가 외이도를 통해 중이강에 넣을 수 있고 마이크로카테터의 말단을 RWM과 접촉시킬 수 있도록 성형된다. 마이크로카테터의 원위 말단은 약 10 미크론 내지 약 1,000 미크론의 직경을 갖는 적어도 하나의 미세바늘을 포함할 수 있고, 이는 기재된 바와 같은 작제물(예를 들어, rAAV 작제물)이 내이를 손상시키지 않는 속도로(예를 들어, 생리학적으로 허용되는 속도, 예를 들어, 약 30 μ L/분 내지 약 90 μ L/분의 속도) 고실계의 와우 외립프에 들어가기에 충분하지만 외과적 복구 없이 치유될 만큼 작은 천공을 RWM에 생성한다. 미세바늘(들)에 근접한 미세카테터의 나머지 부분에는 정의된 역가(예를 들어, 약 1×10^{12} 내지 5×10^{13} vg/mL)의 rAAV/인공 외립프 제형이 로딩된다. 마이크로카테터의 근위 말단은 약 30 μ L 내지 약 100 μ L의 정확한 저부피 주입을 가능하게 하는 미세조작기에 연결된다.

[0989] 실시예 5: GJB2 mRNA 및 Connexin 26 단백질 생산의 시험관내 입증(항-FLAG 항체).

[0990] [0441] 이 실시예는 시험관내 또는 생체외에서 성장한 포유동물 세포에서 지지 세포 단백질(예를 들어, hGJB2 유전자)을 발현하는 rAAV 작제물의 도입, 조절, 및 발현 분석에 관한 것이다.

- [0091] [0442] 지지 세포에서만 트랜스진 mRNA 발현을 조절하기 위해, microRNA 표적 부위를 포함하는 작제물을 생성하였다. 트랜스진(예를 들어, 지지 세포 유전자 또는 GJB2 유전자)이 잘-용인되지 않을 수 있는 세포 유형(예를 들어, 유모 세포)에서, microRNA는 miRTS를 인식하고 mRNA를 분해하여, 이의 발현을 방지한다. 작제물의 개략도는 도 3a에 도시되어 있다. 작제물은 프로모터, 5' UTR, 트랜스진(GOI), miRTS, 3' UTR, 및 polyA를 포함하고, 역 말단 반복부에 의해 플랭킹된다. 유모 세포에서 트랜스진의 발현을 방지하고 지지 세포와 같은 다른 와우 세포 유형에서 발현을 허용하기 위해, 유모 세포에서 발현되지만 지지 세포에서는 발현되지 않는 microRNA를 사용할 수 있다(도 3b).
- [0092] [0443] miRNA 대 표적 DNA 비율의 범위에서 miRTS를 표적화하는 microRNA를 발현하는 플라스미드(pITR.CMV.mScarlet.miRNA)로 HEK293FT 세포에 공동-트랜스펙션된 eGFP 및 miRTS(eGFP-miRTS)를 포함하는 플라스미드로 시험관내 실험을 수행하였다. eGFP 발현을 유세포 분석에 의해 측정하고, microRNA의 부재 하에 eGFP-miRTS 발현으로 정규화하였다. eGFP-miRTS에 대한 pITR.CMV.mScarlet.miRNA의 비율을 증가시키면 eGFP 발현이 감소하였다(도 3c). pITR.CMV.mScarlet.miRNA로의 트랜스펙션과 함께 miRTS 없이 eGFP를 발현하는 작제물(eGFP)을 포함하는 Anc80 입자(AAVAnc80-CAG.eGFP)로 세포를 형질도입시켰을 때, eGFP의 발현 감소는 유세포 분석에 의해 관찰되지 않았다. pITR.CMV.mScarlet.miRNA로 세포의 트랜스펙션과 함께 eGFP 및 miRTS를 포함하는 작제물(AAVAnc80-CAG.eGFP.miRTS)로의 세포의 형질도입은 감소된 eGFP 발현을 초래하였다(도 3d).
- [0093] [0444] 관심 유전자(GOI(GJB2))의 발현에 대한 유사한 효과는 HEK293FT 세포를 miRTS를 표적화하는 microRNA를 발현하는 pITR.CAG.mScarlet.miRNA로의 트랜스펙션과 함께 3'UTR에 관심 유전자 및 miRTS 부위를 포함하는 AAVAnc80 벡터(AAVAnc80-CAG.GOI.miRTS)로 형질도입시켰을 때 관찰되었다. 관심 유전자 mRNA의 감소는 세포가 AAVAnc80-CAG.GOI.miRTS 단독의 형질도입과 비교하여 AAVAnc80-CAG.GOI.miRTS로의 형질도입과 함께 100 ng 또는 200 ng의 pITR.CAG.mScarlet.miRNA로 트랜스펙션되었을 때 실시간 qPCR 및 웨스턴 블롯팅에 의해 측정되었다(도 3e 및 3f).
- [0094] [0445] 대조적으로, pITR.CAG.mScarlet-miRNA의 트랜스펙션은 세포가 3'UTR miRTS 없이 관심 유전자를 포함하는 작제물(AAVAnc80-CAG.GOI)로 형질도입되었을 때 관심 유전자의 수준을 감소시키지 않았다(도 3g). AAVAnc80-CAG.GOI.miRTS 형질도입 및 pITR.CAG.mScarlet-miRNA 후 웨스턴 블롯에 의해 관찰된 단백질 수준의 감소는 도 3h에서 정량화되었다.
- [0095] [0446] AAVAnc80-CAG.GOI.miRTS로의 형질도입에 의해 유발된 유전자 발현에 대한 임의의 실질적인 표적의 효과가 존재하는지 여부를 결정하기 위해, 벌크 RNA 시퀀싱을 수행하였다. 클러스터 분석은 miRTS의 유무에 관계없이 형질도입에 기반한 임의의 명확한 샘플 클러스터링을 검출하지 못했다(도 3i). 차등 발현 분석을 사용하여 AAVAnc80-CAG.GOI와 비교하여 AAVAnc80-CAG.GOI.miRTS의 발현에 의해 유의하게 상향조절되거나 하향조절된 유전자를 확인하였다. 발현이 유의하게 변경된 유일한 유전자는 T-세포 면역 반응과 관련이 있었고(도 3j), 이는 miRTS-함유 작제물의 발현에 의해 유발된 유전자 발현에 대한 유의한 표적의 효과가 없었다는 것을 추가로 나타낸다.
- [0096] [0447] 와우 외식편 배양물을 유모 세포에서 발현된 miRNA에 의해 표적화된 miRTS(AAVAnc80-CAG.GOI.FLAG.miRTS1-4)와 함께 또는 miRTS 없이(AAVAnc80-CAG.GOI.FLAG) FLAG-태깅된 관심 유전자(GOI(GJB2))를 발현하는 AAVAnc80 바이러스로 형질도입하였다. 도 3k(좌측)는 적색으로 MYO7A로 표지된 유모 세포를 갖는 미처리된 와우 외식편을 보여준다. AAVAnc80-CAG.GOI.FLAG로의 형질도입 후, 관심 유전자는 유모 세포(백색 화살촉으로 표시됨) 및 측면 및 내측 지지 세포 둘 모두에서 발현된다(도 3k, 우측). 대조적으로, AAVAnc80-CAG.GOI.FLAG.miRTS1, AAVAnc80-CAG.GOI.FLAG.miRTS2, 및 AAVAnc80-CAG.GOI.FLAG.miRTS3의 형질도입 후, 관심 유전자의 발현은 FLAG 표지화(녹색)에 의해 관찰된 바와 같이, 지지 세포로 제한되었다(도 3l, 3m, 및 3n). 3'UTR에서 miRTS를 사용하여 관심 유전자를 발현하는 작제물 중에서, AAVAnc80-CAG.GOI.FLAG.miRTS4만이 발현을 지지 세포로 제한하는데 실패하였다. 관심 유전자의 FLAG 표지화는 일부 유모 세포에서 MYO7A(백색 화살촉)와 공동국소화된다(도 3o). HEK293FT 세포로 트랜스펙션된 rAAV 작제물로부터 mRNA 발현 조절을 입증하기 위해 실험을 수행하였다. hGJB2.FLAG(CAG.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR; SEQ ID NO: 82) 및 3'UTR에 위치한 선택적 miRNA 조절 표적 부위(miRTS)를 포함하는 rAAV 작제물(CAG.5UTR.hGJB2.FLAG.miRTS.3UTR; 도 2f; SEQ ID NO: 87)을 400 ng로 트랜스펙션된 miRNA 코딩 영역(예를 들어, miR-182 및 miR-183)을 포함하는 추가 플라스미드의 존재(+) 또는 부재(-) 하에 300 ng로 HEK293FT 세포로 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션 72h 후에 웨스턴 블롯 분석(도 3p 참조) 및 실시간 qPCR(도 3q 참조)을 사용한 GJB2 단백질 및 RNA 분석을 위해 세포를 수확하였다. GJB2 RNA 및 단백질 발현의 감소는 표적 플라스미드만을 발현하는 샘플과 비교하여 표적 플라스미드 및 miR-182 및 miR-183을 공동-발현하는 샘플에서 검출되었다. miR-182 및 miR-183 표적 부위를 포함하지 않는 플라스미드를 포함

하는 유사한 hGJB2.FLAG를 대조군으로서 사용하였고 miR-182 및 miR-183 공동-발현의 유무에 관계없이 유사한 hGJB2 단백질 수준을 제시하였다(도 3p 및 도 3q 참조).

[0997] [0448] 최소 GJB2 프로모터와 함께 지지 세포 선택적 프로모터(GFAP, GJB6, IGFBP2, RPB7, PARM1, 또는 GDF6)에 작동 가능하게 연결된 GJB2 플래그 태깅된 폴리뉴클레오티드를 함유하는 rAAV 작제물을 포함하는 rAAV 입자를 HEK293FT 세포에 형질도입하였다. CAG 프로모터에 의한 발현을 양성 대조군으로 사용하였다. 단백질 및 RNA 분석은 각각의 이러한 작제물이 Connexin 26을 발현할 수 있었음을 보여준다(도 10a-10b).

[0998] [0449] 최소 GJB2 프로모터와 함께 지지 세포 선택적 프로모터(FABP3, KLHL14, DBI2, TSPAN8, MMP15, SPARC, 또는 VIM)에 작동 가능하게 연결된 GJB2 플래그 태깅된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 플라스미드를 HEK293FT 세포에 트랜스펙션시켰다. Connexin 26 발현은 웨스턴 블롯에 의해 모든 작제물로부터 관찰되었다(도 10c).

[0999] [0450] rAAV 작제물을 포함하는 rAAV 입자를 Anc80 캡시드에 의해 캡시드화하고 상이한 용량으로 신생아 와우 외식편으로 형질도입하였다. RNA 분석은 GJB2 mRNA 발현이 투여에 따라 증가함을 보여준다(도 11).

[1000] [0451] 당업자는 본 실시예와 관련된 실험을 수행하는 대안적인 방법이 존재하고, 예를 들어, 대안적인 바이러스 역가, MOI, 세포 농도, 세포 수확까지의 시간, 세포 수확 또는 mRNA 또는 단백질 분석에 이용되는 시약, AAV 혈청형, 및/또는 유전자를 포함하는 작제물에 대한 표준 변형이 본 실시예의 실제적이고 예상되는 변경임을 쉽게 이해할 것이다.

[1001] **실시예 6: 신생아 와우 외식편에서 트랜스제닉 GJB2 mRNA 발현 및 connexin 26 단백질 생산의 예비 유모 세포 용인성 평가.**

[1002] [0452] 이 실시예는 신생아 와우 외식편에서 GJB2 유전자를 과발현하는 rAAV 작제물의 도입, 및 발현 분석에 관한 것이다. Anc80 캡시드에 의해 캡시드화된 모의 rAAV 입자 또는 rAAV 작제물을 포함하는 rAAV 입자(도 2 패널 (a)-(h))를 제조하고 공지된 MOI(예를 들어, 와우 당 약 4.5×10^9 또는 1.3×10^{10} vg)로 신생아 와우 외식편으로 형질도입한다. 외식편을 수확에 적합한 수준으로(예를 들어, 형질도입 후 72시간 동안) 성장시킨 다음, 4% PFA를 사용한 고정 또는 RNA 추출을 통해 면역형광 염색/이미징을 위해 준비한다. RNA 샘플을 제조하고, GJB2 유전자 과발현을 공개된 방법(예를 들어, RNeasy Micro Kit 및 정량적 실시간 PCR에 따라 적절함)에 기재된 방식으로 적절한 시약을 사용한 정량적 PCR을 사용하여 작제물 특이적 프라이머를 사용하고 대조군과 비교하여 확인한다. 강력한 GJB2 mRNA 생산은 모의 형질도입 이벤트와 비교할 때 시험 rAAV로 형질도입된 외식편에서 관찰된다. 용인성 및 유모 세포 독성의 결여는 면역형광 염색/이미징을 사용하여 결정되고, Myo7a를 표적화하는 항체(Proteus Biosciences)는 내이 유모 세포를 묘사하는데 이용되는 반면, DAPI 염색은 핵 위치를 정의하는데 사용된다. GJB2 과발현 후 유모 세포(Myo7) 독성은 없거나 낮은 것으로 관찰된다.

[1003] [0453] CAG, CMVe-GJB2p, 또는 smCBA 프로모터/인핸서 조합에 의해 구동되는 rAAV 작제물을 포함하는 rAAV Anc80 입자를 제조하고 공지된 MOI(각각 와우 당 약 5.8×10^9 , 1.4×10^{10} , 또는 1.8×10^{10} vg)로 마우스 신생아(P2) 와우 외식편으로 형질도입하였다. 외식편을 수확에 적합한 수준으로(예를 들어, 형질도입 후 72시간 동안) 성장시킨 다음, 4% PFA 사용한 고정을 통해 면역형광 염색/이미징을 위해 준비한다. 이후 외식편을 DAPI 염색(청색으로 표시)하고 항-FLAG 항체(녹색으로 표시), 및 유모 세포 특이적 항-Myo7a 항체(적색으로 표시)를 사용하여 면역염색하고, 외식편을 후속적으로 이미징하였다(예시 데이터는 도 4a-4c에 제시됨). 강력한 FLAG 신호는 5.8×10^9 vg/외식편의 AAVAnc80-CAG.5UTR.hGJB2.3F.3UTR을 포함하는 rAAV 입자(도 2c, 패널 (c)에 도시된 바와 같음, SEQ ID NO: 82)로 형질도입된 외식편의 지지 세포에서 관찰되었다(도 4a, 패널 (a) 참조). 강력한 FLAG 신호는 1.4×10^{10} vg/외식편의 AAVAnc80-smCBA.5UTR.hGJB2.3F.3UTR을 포함하는 rAAV 입자(도 2d 패널 (d)에 도시된 바와 같음, SEQ ID NO: 83)로 형질도입된 외식편의 지지 세포에서 관찰되었다(도 4b, 패널 (b) 참조). 강력한 FLAG 신호는 1.8×10^{10} vg/외식편의 AAVAnc80-CMVeGFAPp.5UTR.hGJB2.3F.3UTR을 포함하는 rAAV 입자(도 2e, 패널 (e)에 도시된 바와 같음, SEQ ID NO: 84)로 형질도입된 외식편의 지지 세포에서 관찰되었다(도 4c, 패널 (c) 참조). FLAG 발현의 변동이 샘플에 걸쳐 검출되었으며, 이는 아마도 벡터 역가의 가변성의 결과일 것이다.

[1004] **실시예 7: 노화된 마우스에서의 외과적 방법**

[1005] [0454] 본 실시예는 노화된 마우스의 내이에 본원에 기재된 작제물의 도입에 관한 것이다. AAV 캡시드 및 connexin 26 단백질 또는 이의 특징적인 기능성 부분을 인코딩하는 작제물을 포함하는 rAAV 입자는 문헌[Shu et al., Human Gene Therapy, 27(9):687-699, 2016, 그 전체는 본원에 참조로 포함된다]에 기재된 바와 같이 제형 완충제(예를 들어, 인공 외립프 또는 플루론산 F68을 갖는 1xPBS)에서 제조된 다음 마우스의 고실체에

투여된다. P15보다 노화된 수컷 및 암컷 마우스는 자일라진(예를 들어, 약 5-10 mg/kg) 및 케타민(예를 들어, 약 90-120 mg/kg)의 복강내 주사를 사용하여 마취된다. 체온을 전기 가열 패드를 사용하여 37℃로 유지한다. 우측 후이개 영역을 절개하고 고실포(tympanic bulla) 및 뒤반고리뼈관을 노출시킨다. 고실포는 수술용 바늘로 천공되고 작은 구멍은 와우로의 접근을 제공하기 위해 확장된다. 고실계의 와우 측벽의 뼈를 치과용 드릴로 얇게 하여 막 측벽이 손상되지 않은 채로 남아 있도록 한다. 이후 뒤반고리뼈관(PSCC)에 작은 구멍을 뚫는다. 관개구술(canalostomy)의 개통은 외림프의 느린 누출의 시각화에 의해 확인된다. 유리 마이크로피펫과 함께 나노리터 미세주사 시스템을 사용하여 완충제를 함유하는 총 약 1 μ L의 작제물(예를 들어, 인공 외림프 또는 플루론산 F68을 갖는 1xPBS에서 와우 당 약 4.5×10^9 내지 5×10^{10} vg의 본원에 기재된 rAAV 작제물)을 약 2 nL/초의 속도로 고실계에 전달한다. 유리 마이크로피펫을 주사 후 5분 동안 제자리에 두었다. 와우개창술 및 주사 후, 고실포 및 PSCC의 개구를 작은 지방 조각으로 밀봉하고, 근육 및 피부를 봉합한다. 마우스를 마취에서 깨어나게 하고 통증을 0.15 mg/kg의 부프레노르핀 하이드로클로라이드로 3일 동안 조절하였다.

[1006] **실시예 8: 야생형 마우스에서 connexin 26 단백질의 트랜스제닉 발현 및 이미징.**

[0455] 이 실시예는 야생형 마우스 및 GJB2 유도성 조건부 녹아웃 마우스에서 트랜스제닉 connexin 26 단백질의 트랜스제닉 발현 및 분석에 관한 것이다. 야생형 마우스에 CAG.hGJB2.FLAG.GFP(도 2h에 제공된 개략도)를 포함하는 AAVAnc80 입자(1.2×10^{10} vg/와우)를 실시예 7에 기재된 방법에 의해 와우에 투여하였다. 투여 10일 후에 명확하고 강력한 외인성 Connexin 26(FLAG; 보라색)이 감각 상피의 지지 세포의 막에서 검출되었다(도 9a, 중간 및 우측 패널). 외인성 Connexin 26의 발현이 또한 내부 유모 세포에서 검출되었다. 내인성 Connexin 26(적색)은 모든 지지 세포에서 검출되었다(도 9a, 좌측 및 우측 패널).

[0456] 새끼 야생형 마우스에 AAVAnc80-CMVGFAPp.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR(SEQ ID NO: 84), AAVAnc80-GDF6p.mGJB2p.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR(SEQ ID NO: 61)을 포함하는 작제물 및 SEQ ID NO: 90을 포함하는 지지 세포 선택적 프로모터), AAVAnc80-IGFBP2p.mGJB2p.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR(SEQ ID NO: 54)를 포함하는 작제물 및 SEQ ID NO: 57을 포함하는 지지 세포 선택적 프로모터), AAVAnc80-PARM1p.mGJB2p.5UTR.hGJB2.FLAG.3UTR(SEQ ID NO: 7)을 포함하는 작제물 및 SEQ ID NO: 40을 포함하는 지지 세포 선택적 프로모터), AAVAnc80-GFAPp.mGJB2p.hGJB2, AAVAnc80-MMP15p.mGJB2p.hGJB2, 또는 AAVAnc80-VIMp.mGJB2p.hGJB2를 포함하는 1 μ L의 AAVAnc80 입자를 투여하였다. CMV-인핸서를 혼입한 프로모터와 함께 hGJB2 작제물의 투여는 내인성 connexin 26 발현과 공동국소화된 지지 세포 발현을 초래하였다(도 9b; 별표). 그러나, 내부 유모 세포 발현은 여전히 검출되었다(화살촉). 대조적으로, 최소 GJB2 프로모터와 조합된 지지 세포 유전자 GDF6(도 9c), IGFBP2(도 9d), 및 PARM1(도 9e)로부터 유래된 프로모터를 갖는 hGJB2 작제물의 투여는 내부 유모 세포 발현의 검출 없이 지지 세포 발현을 초래하였다.

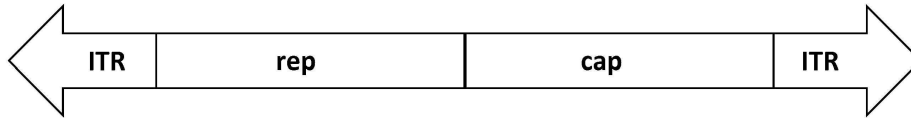
[0457] AAVAnc80-GFAPp.mGJB2p.hGJB2를 포함하는 AAVAnc80 입자의 투여는 GJB2의 지지 세포 발현을 초래하지 않았다(도 9f). AAVAnc80-MMP15p.mGJB2p.hGJB2 또는 AAVAnc80-VIMp.mGJB2p.hGJB2를 포함하는 AAVAnc80 입자의 투여는 플래그-태깅된 hGJB2의 지지 세포 발현을 초래하였다. 플래그-태깅된 hGJB2의 발현은 Myo7a 염색으로 알 수 있듯이 유모 세포에서 검출되지 않았다. 마찬가지로, 지지 세포 유전자 GDF6(도 9i), PARM1(도 9j), VIM(도 9k), 및 MMP15p(도 9l)로부터 유래된 프로모터를 갖는 hGJB2 작제물의 투여는 내부 유모 세포 발현의 검출 없이 지지 세포 발현을 초래하였다.

[0458] 새끼 WT 마우스에 뒤반고리뼈관 천공을 갖는 등근창 막을 통해 AAVAnc80.CMV.e.GFAP.mGJB2p.hGJB2.FLAG, AAVAnc80.CMV.e.GDF6.mGJB2p.hGJB2.FLAG, 또는 AAVAnc80.CMV.e.PARM1.mGJB2p.hGJB2.FLAG를 포함하는 AAVAnc80입자를 투여하였다. 투여 4주 후, 마우스를 안락사시키고, 내이를 PFA에서 고정하여 수확하고, 주사된 (좌측) 귀를 팔로이딘을 사용하여 면역형광 염색을 위해 처리하여 모든 세포 및 유모 세포 부동섬모 다발을 표지하고, 항-FLAG로 트랜스진 및 유모 세포 마커 Myo7a를 표지하였다. 항-Cx26 항체를 또한 내인성 Cx26 발현과 트랜스진의 발현을 공동국소화하기 위해 일부 샘플에서 사용하였다. 와우의 기저부, 중간 및 정점으로부터의 다수의 영역을 이미징하고 표현된 이미지를 도 9m-9o에 제시하였다.

[0459] Cx26-FLAG 트랜스진(녹색)의 발현은 내인성 Cx26 발현(별표)과 중첩하여 지지 세포에서 검출되었고, 일부 경우에, 내부 유모 세포(화살촉)에서도 관찰되었다(도 9m). 도 9n 및 9o는 IHC에서 명백한 발현 없이 또는 유모 세포 손실 없이 지지 세포(녹색)에서 강력한 FLAG 발현을 입증한다. 추가로, 지지 세포 서브타입 간에 차별적인 발현 패턴이 관찰되었다.

도면

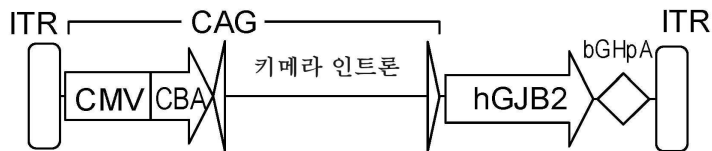
도면1a



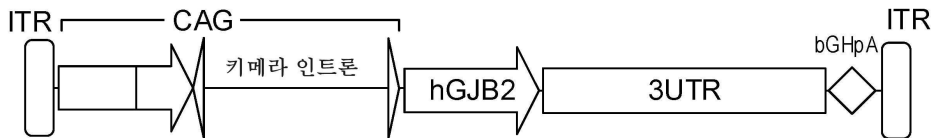
도면1b



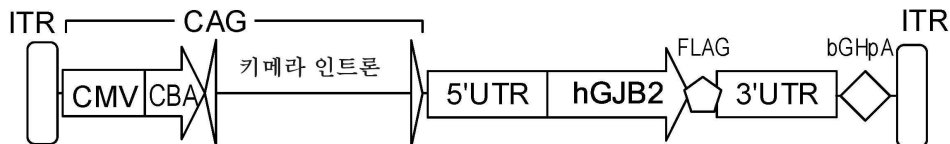
도면2a



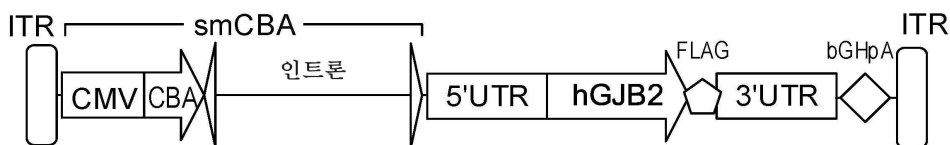
도면2b



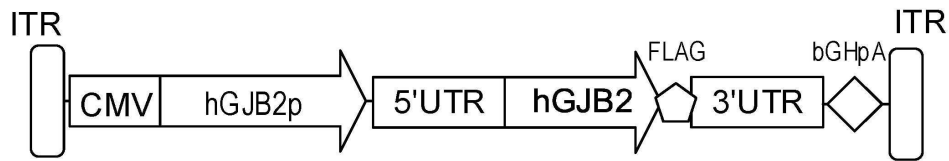
도면2c



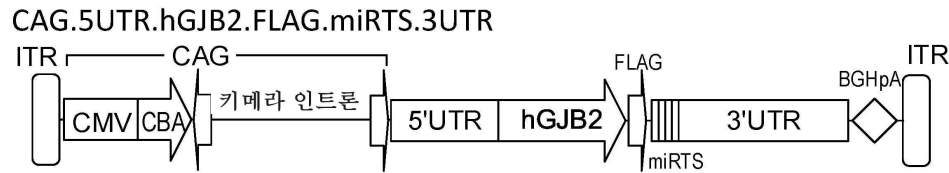
도면2d



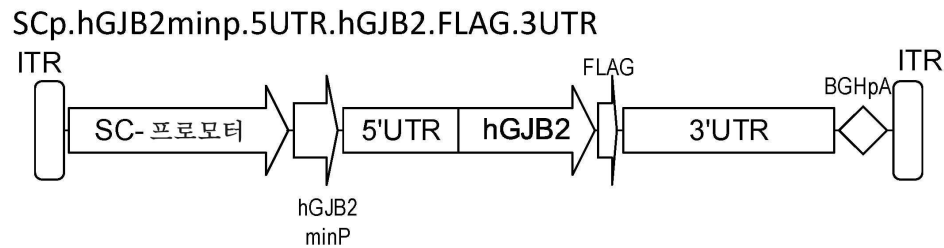
도면2e



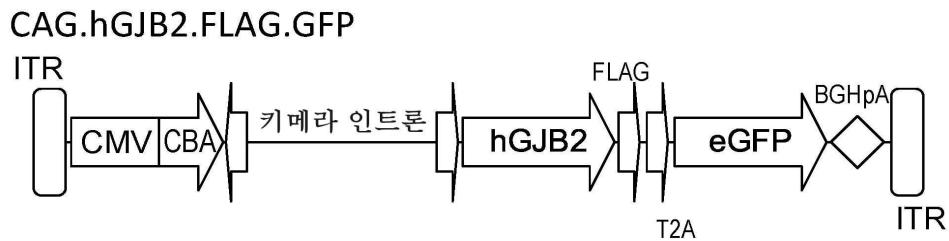
도면2f



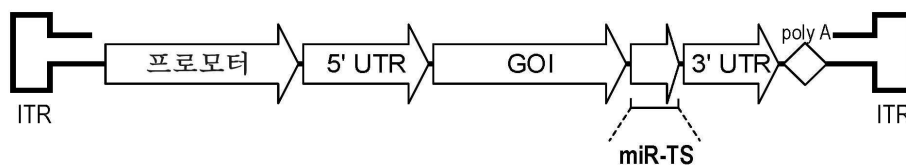
도면2g



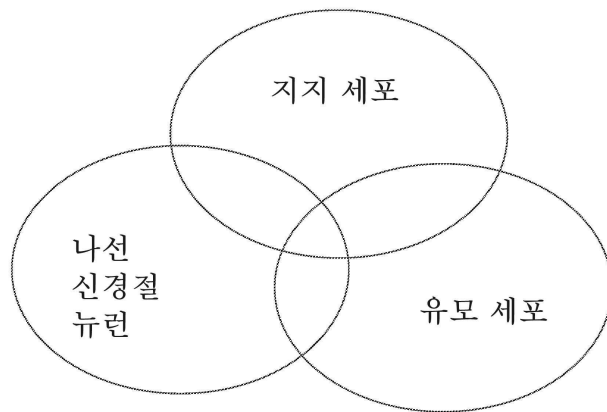
도면2h



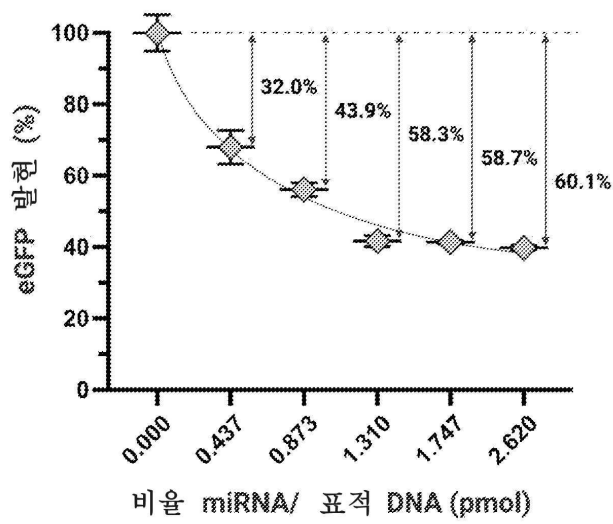
도면3a



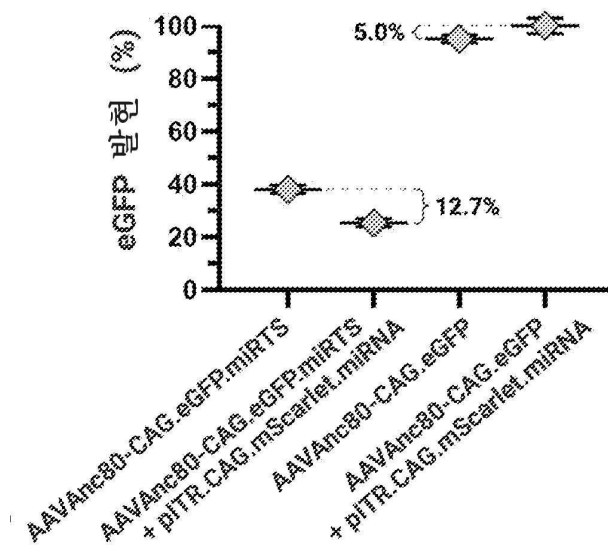
도면3b



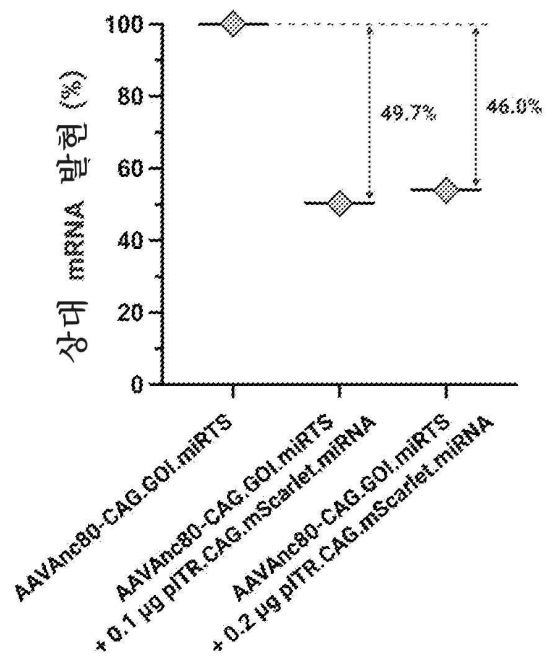
도면3c



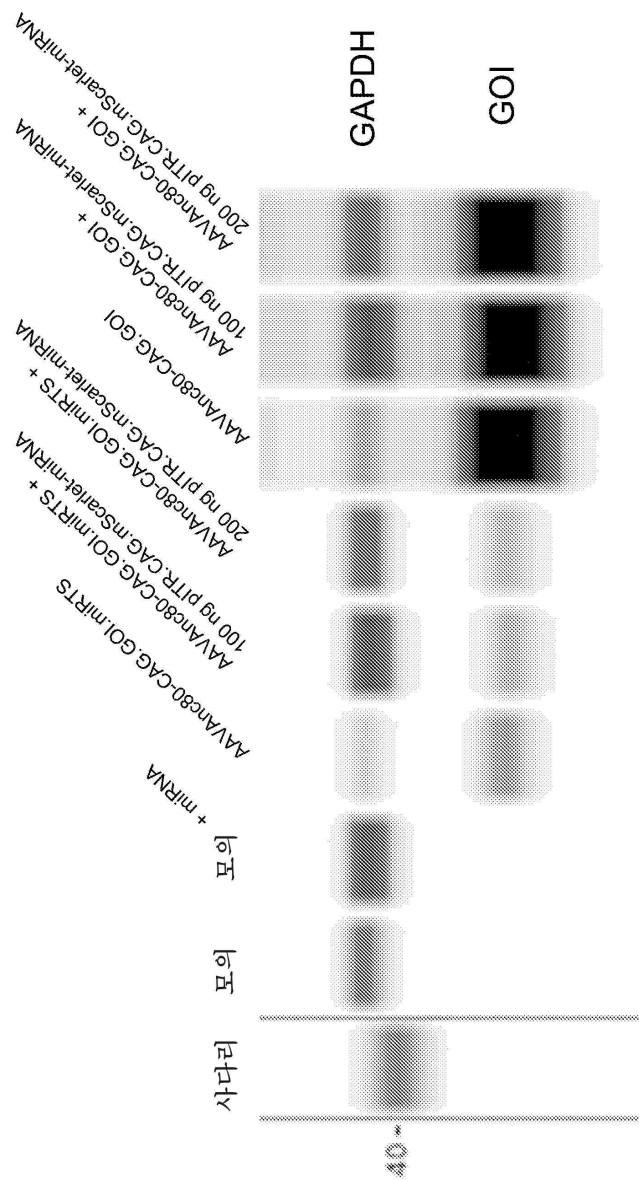
도면3d



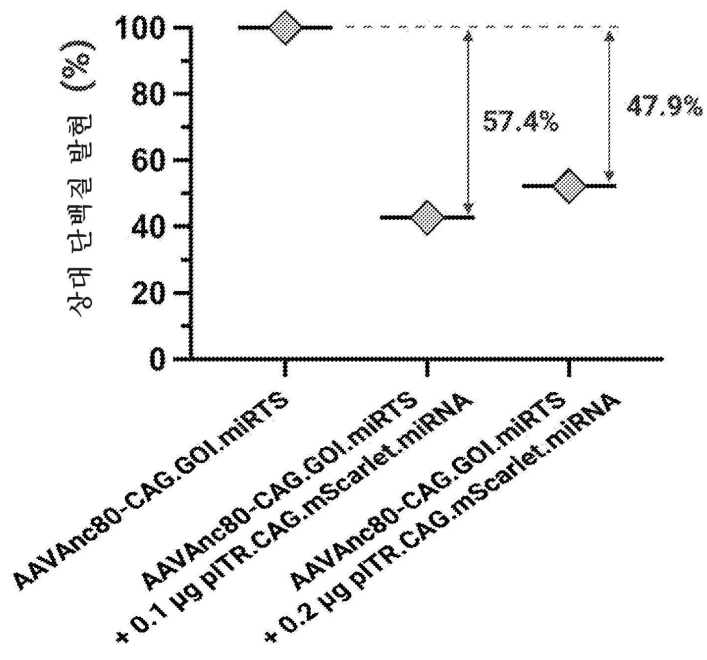
도면3e



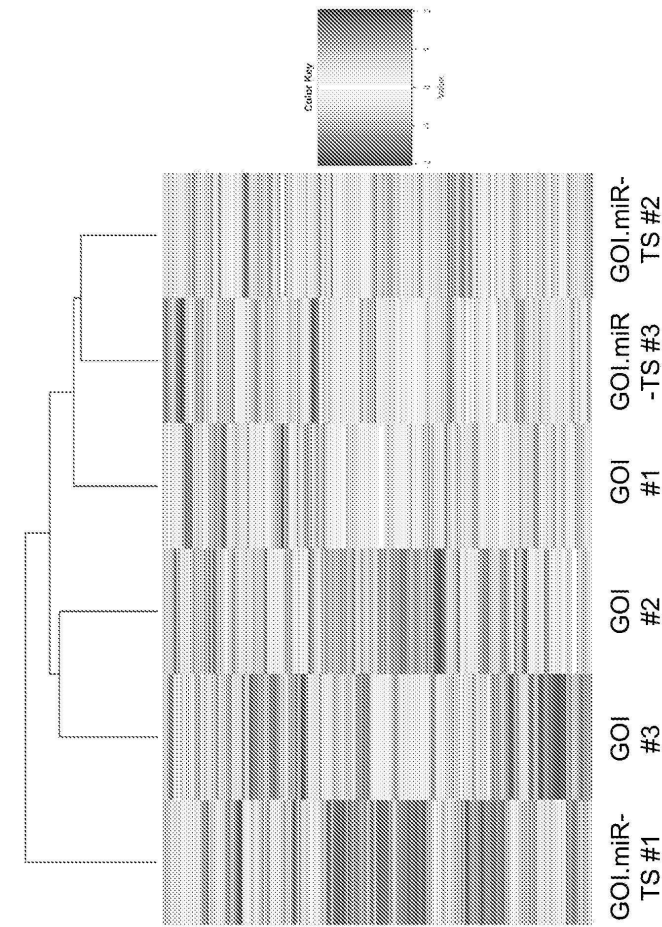
도면3f



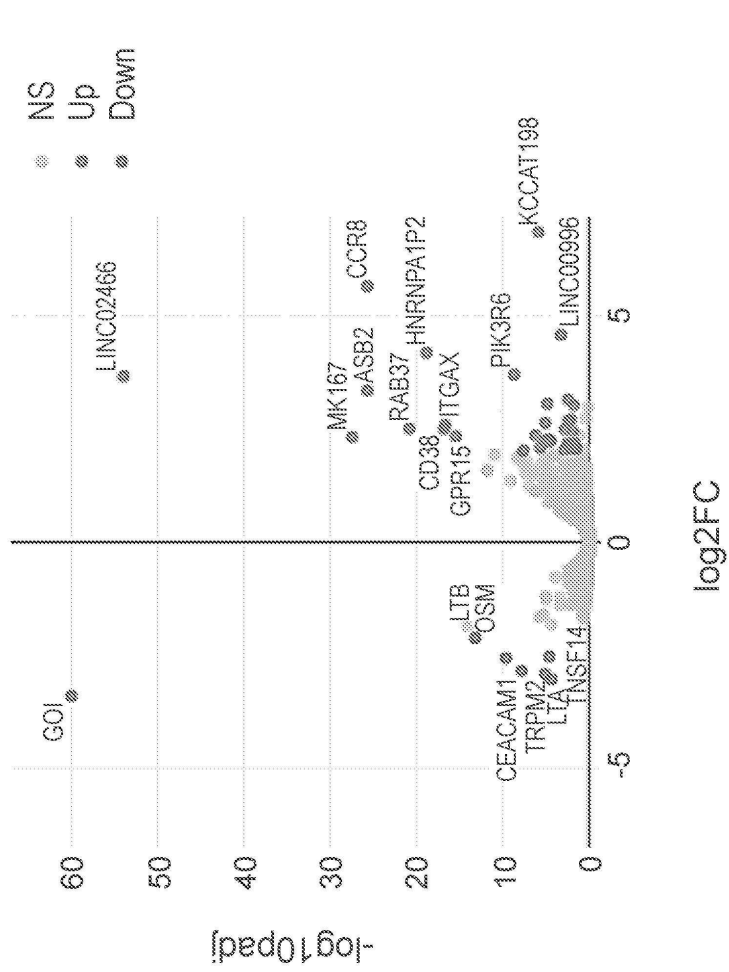
도면3g



도면3h

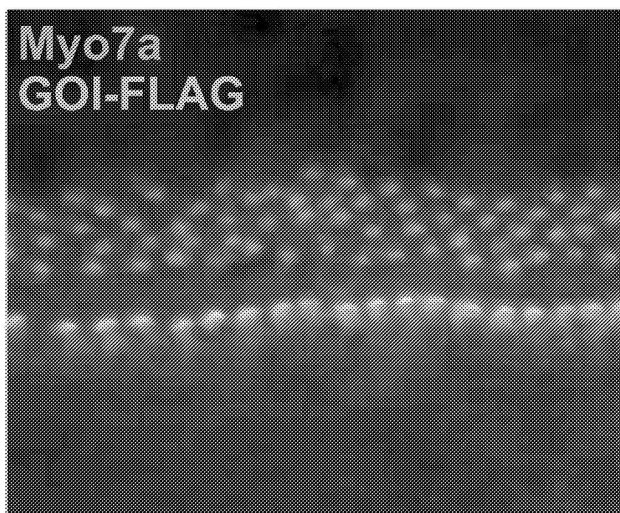


도면3i

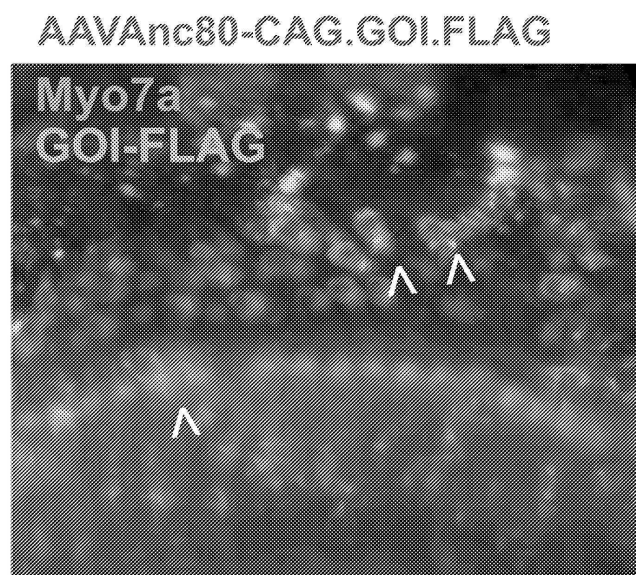


도면3j

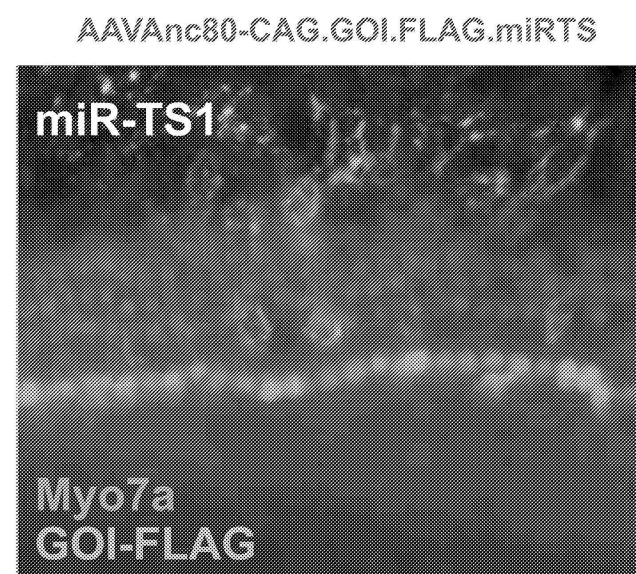
미처리



도면3k

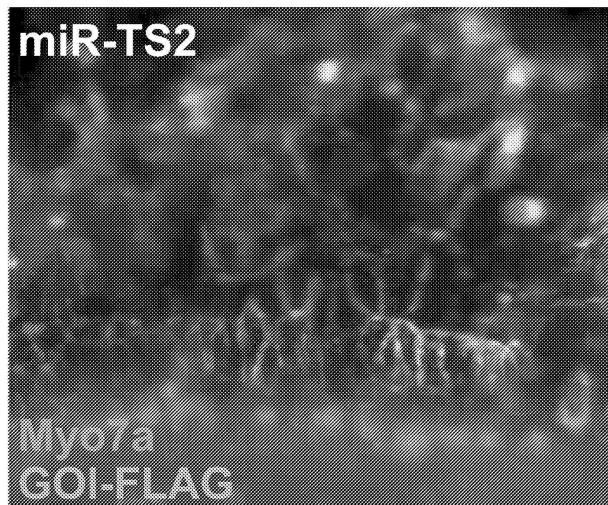


도면3l



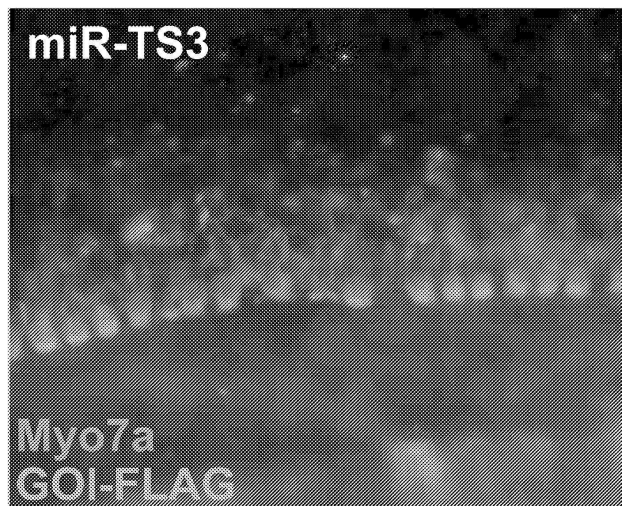
도면3m

AAVAnc80-CAG.GOI.FLAG.miRTS

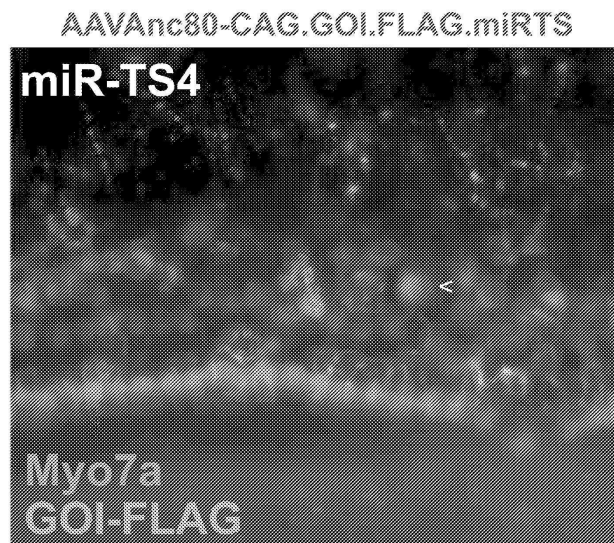


도면3n

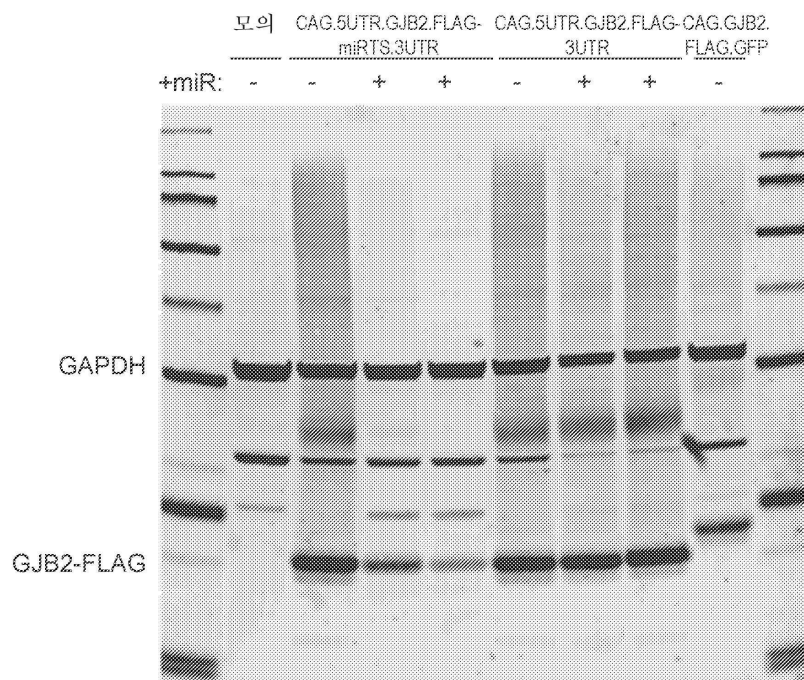
AAVAnc80-CAG.GOI.FLAG.miRTS



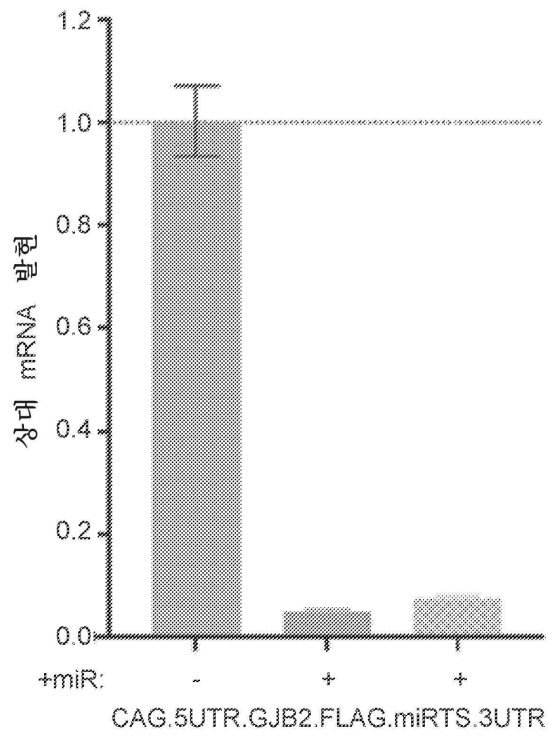
도면3o



도면3p

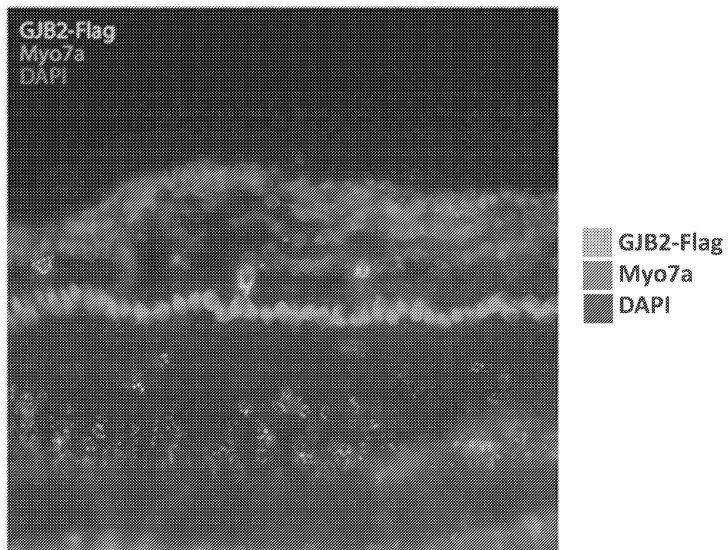


도면3q



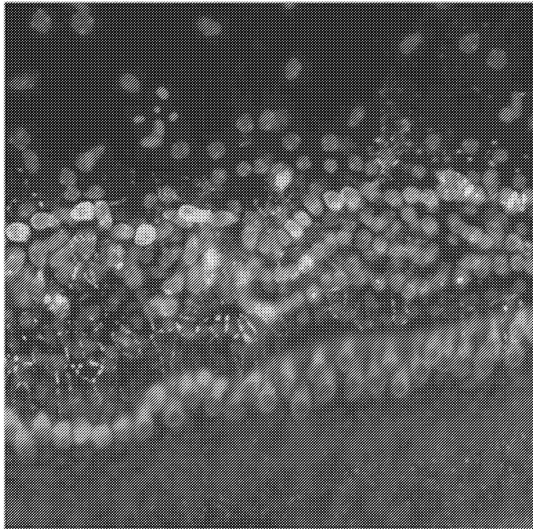
도면4a

AAVAnc80-CAG.5UTR.hGJB2.3F.3UTR; 5.8E9 vg/exp



도면4b

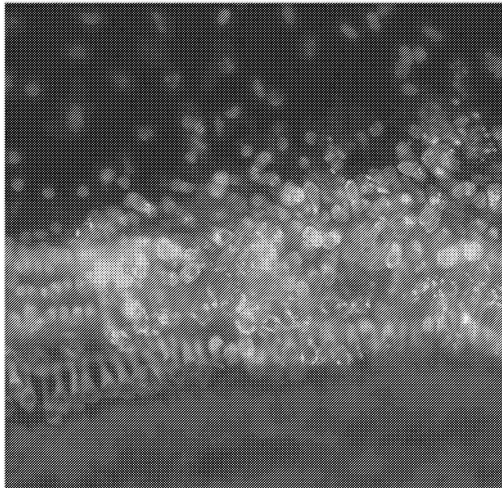
AAVAnc80-smCBA.5UTR.hGJB2.3F.3UTR; 1.4E10 vg/exp



GJB2-Flag
Myo7a
DAPI

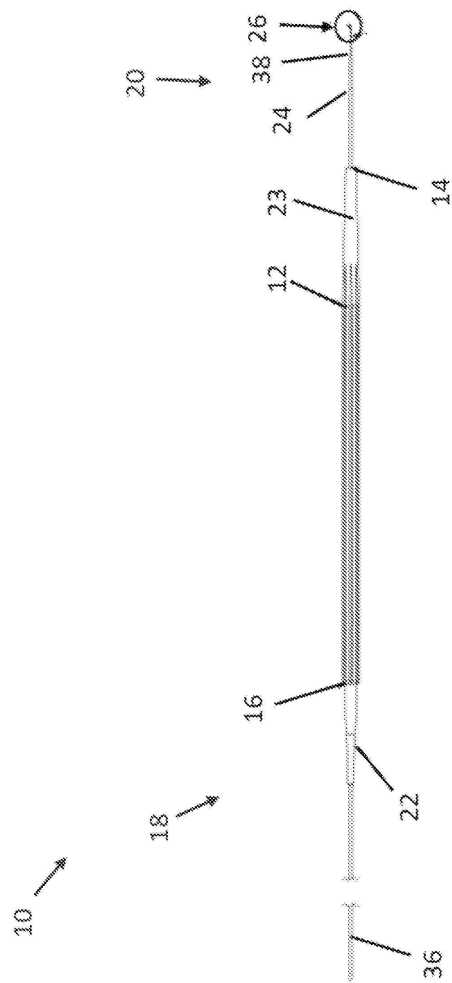
도면4c

AAVAnc80-CMVhGJB2p.5UTR.hGJB2.3F.3UTR; 1.8E10 vg/exp

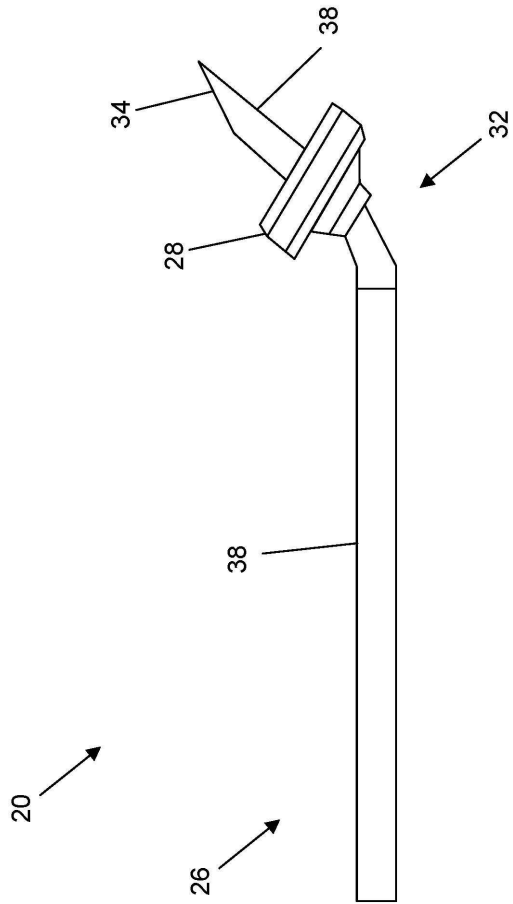


GJB2-Flag
Myo7a
DAPI

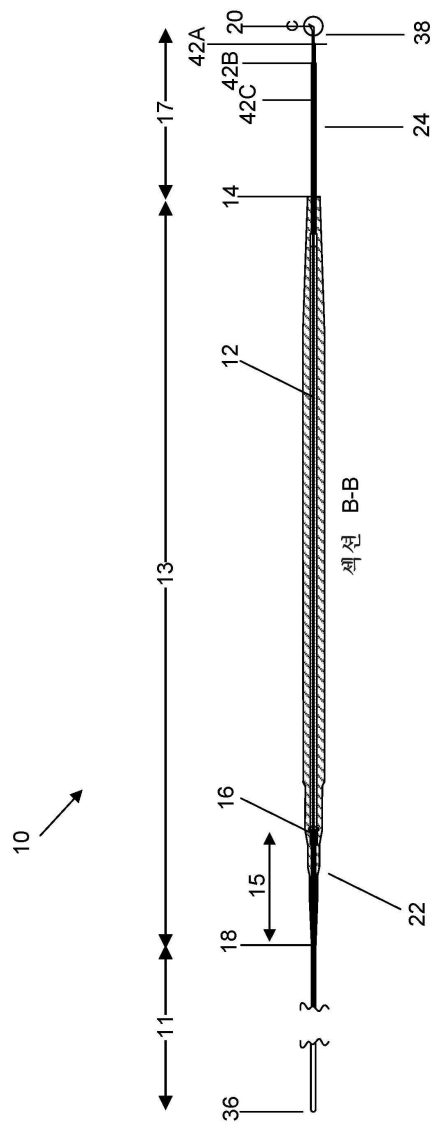
도면5



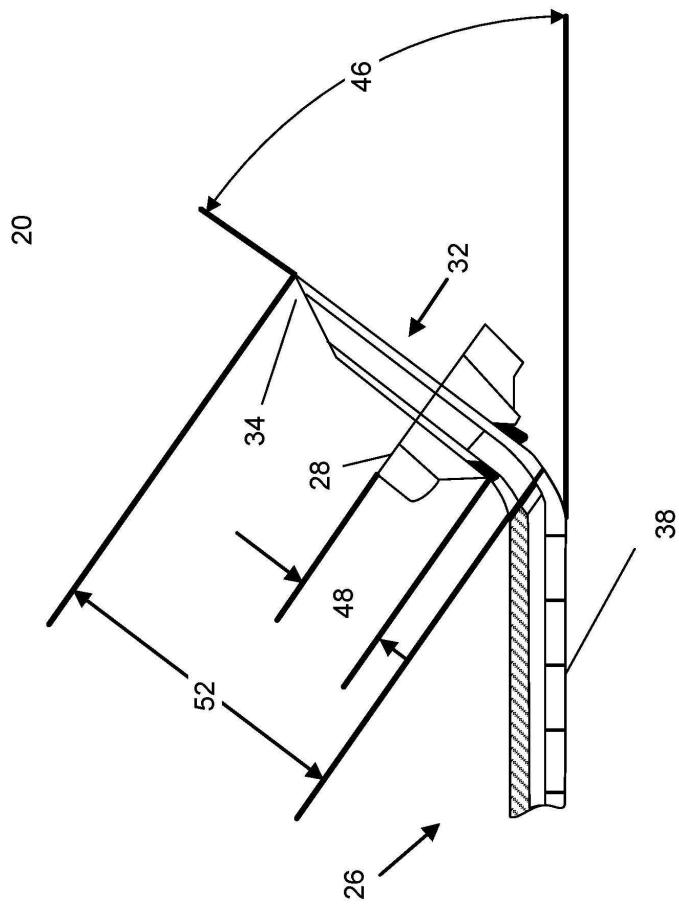
도면6



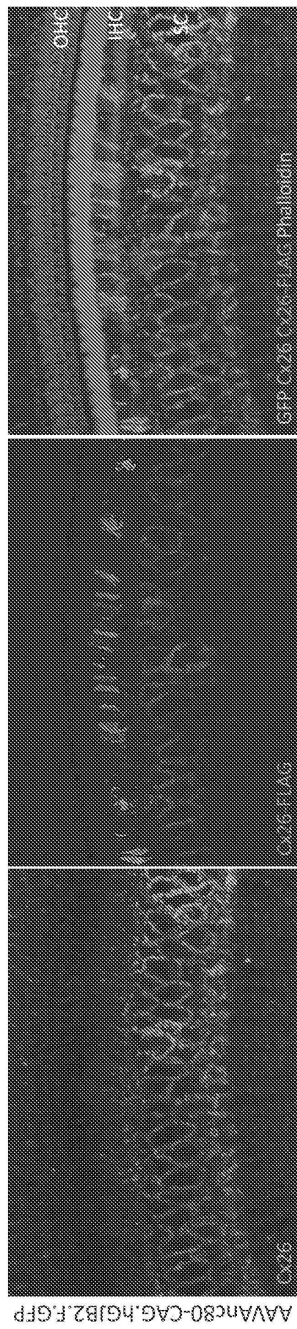
도면7



도면8

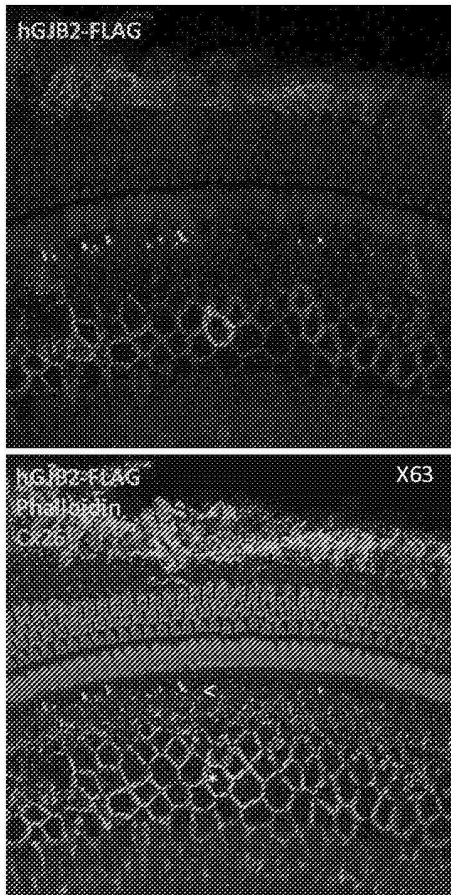


도면9a



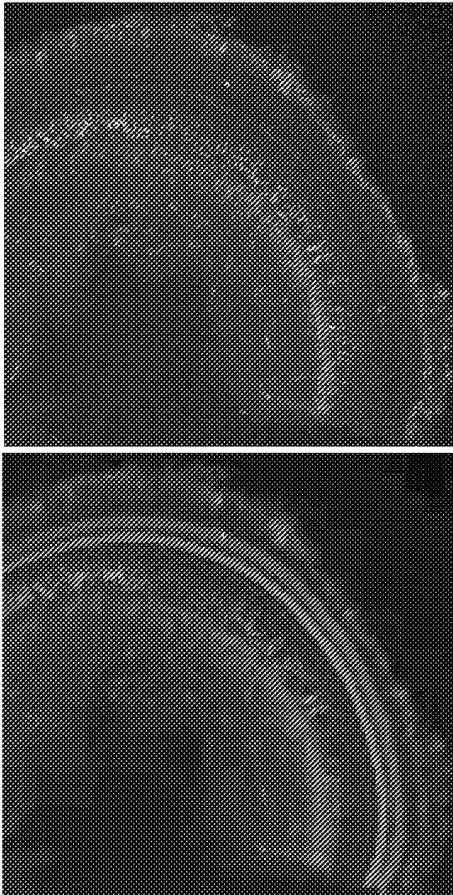
도면9b

AAVAnc80-CMVeGFAPp.hGJB2



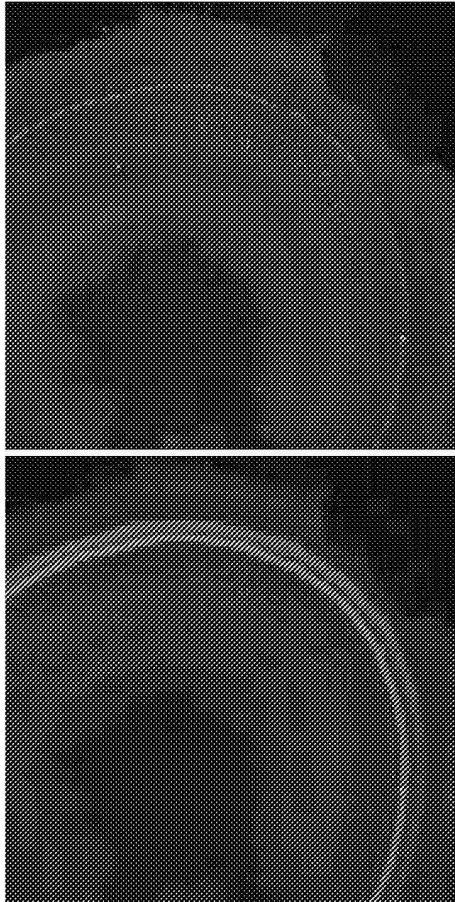
도면9c

AAVAnc80-GDF6p.hGJB2

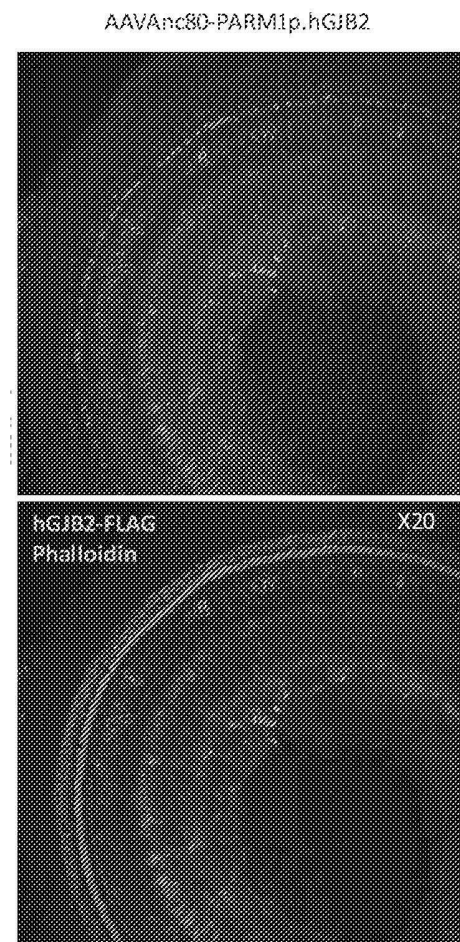


도면9d

AAVAnc80-IGF8P2p.hGJB2

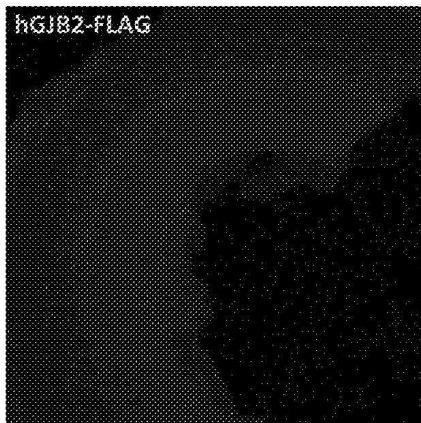
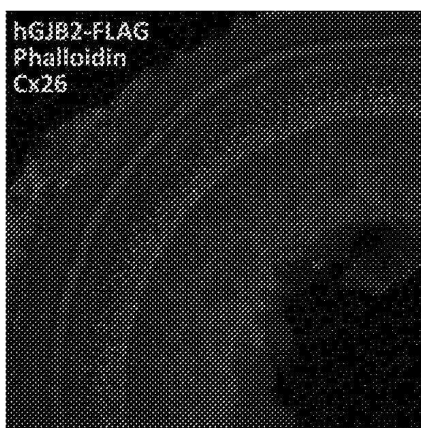


도면9e



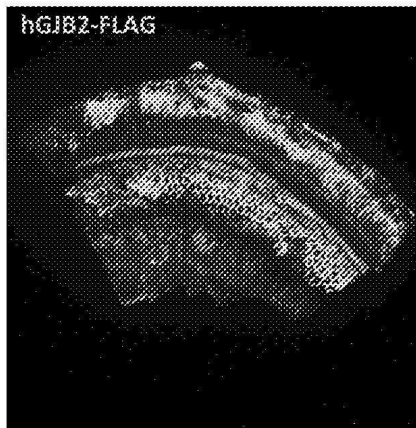
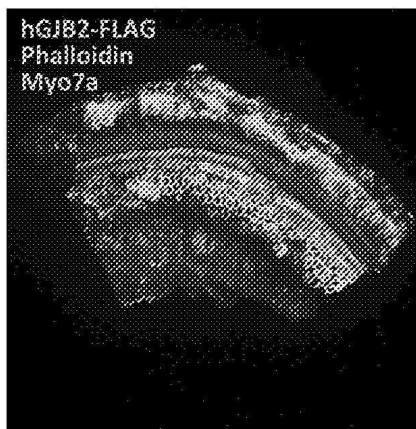
도면9f

AAVAnc80-GFAPp.mGJB2p.hGJB2



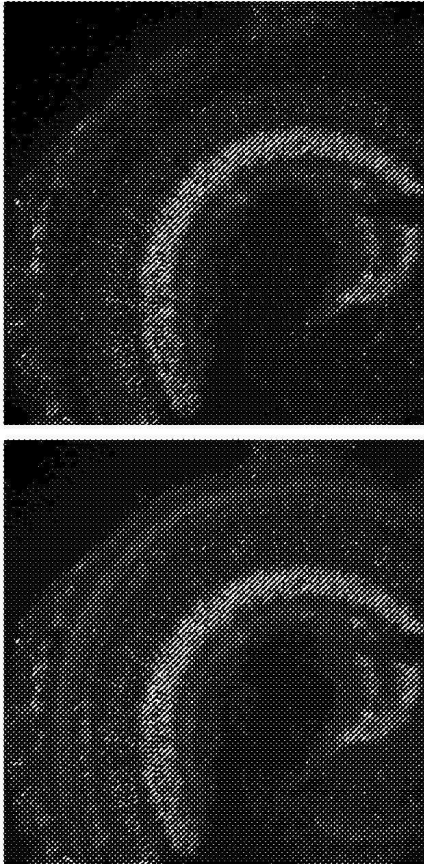
도면9g

AAVAnc80-MMP15p.mGJB2p.hGJB2



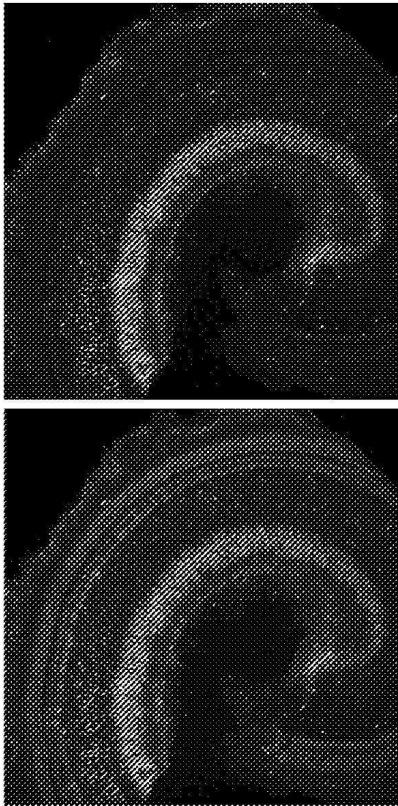
도면9h

AAVAnc80-VIM1p.mGJB2p.hGJB2



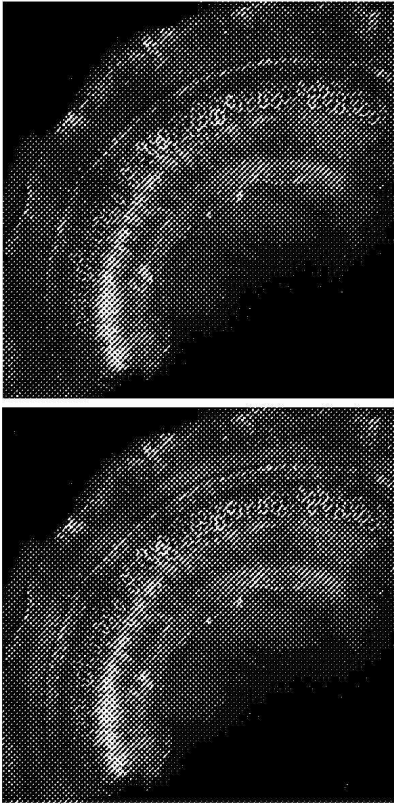
도면9i

AAVAnc80-GDF6p.mGJB2p.hGJB2



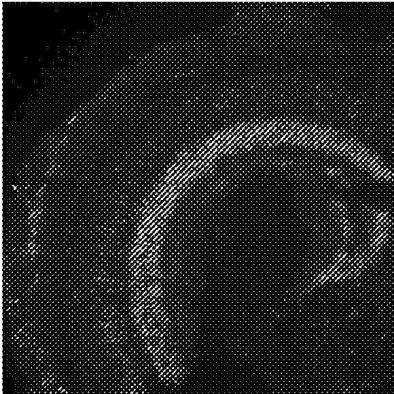
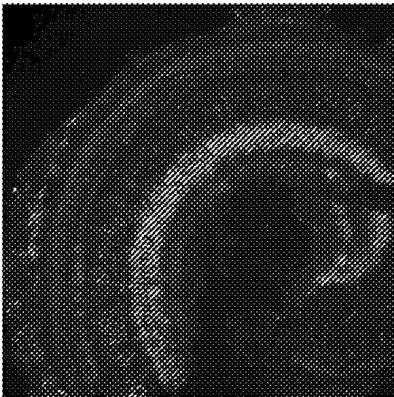
도면9j

AAVAnc80-PARM1p.mGJB2p.hGJB2



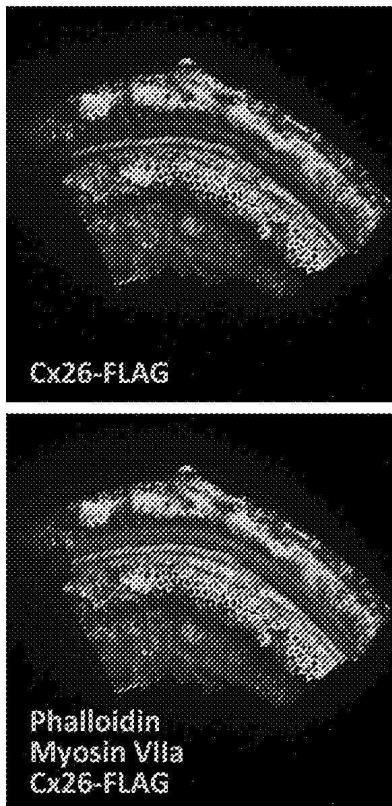
도면9k

AAVAnc80-VIM1p.mGJB2p.hGJB2



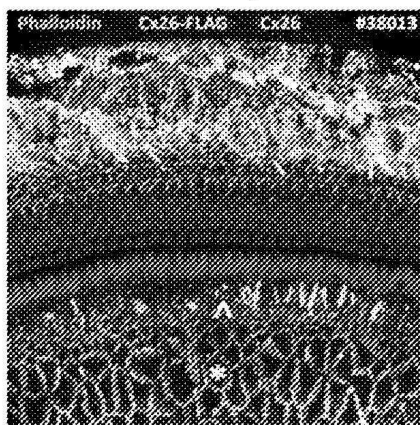
도면9l

AAVAnc80-MMP15p.mGJB2p.hGJB2



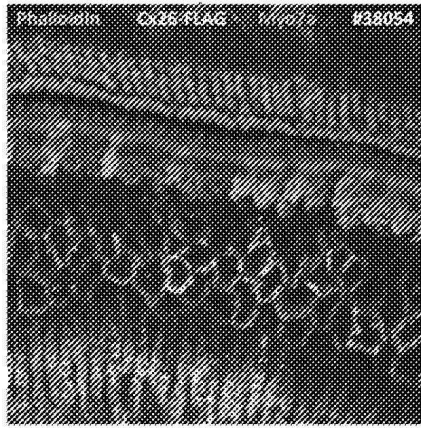
도면9m

AAVAnc80-
CMVeGFAPp.hGJB2



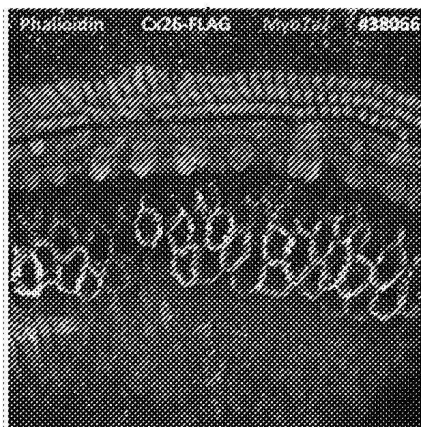
도면9n

AAVAnc80-GDF6p.hGJB2

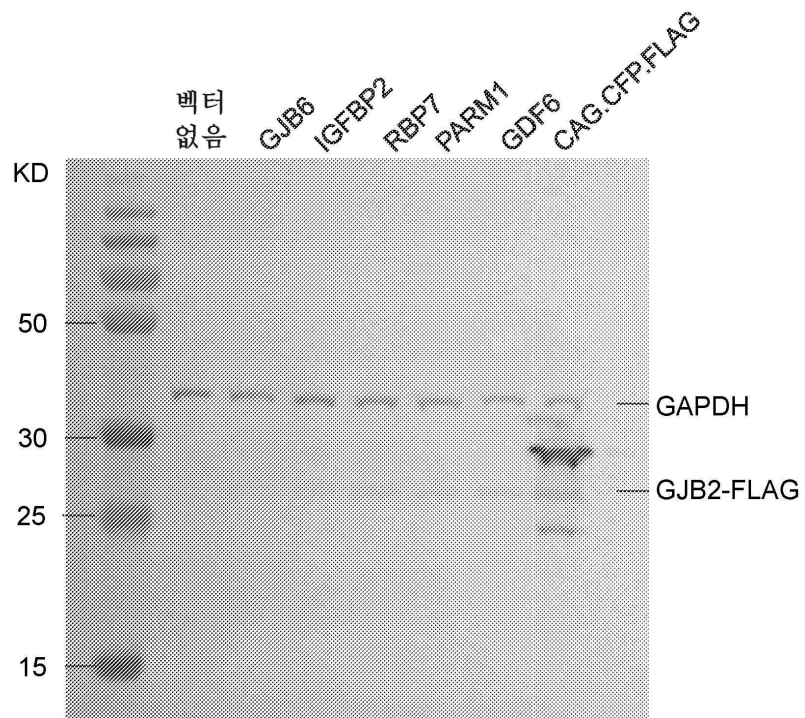


도면9o

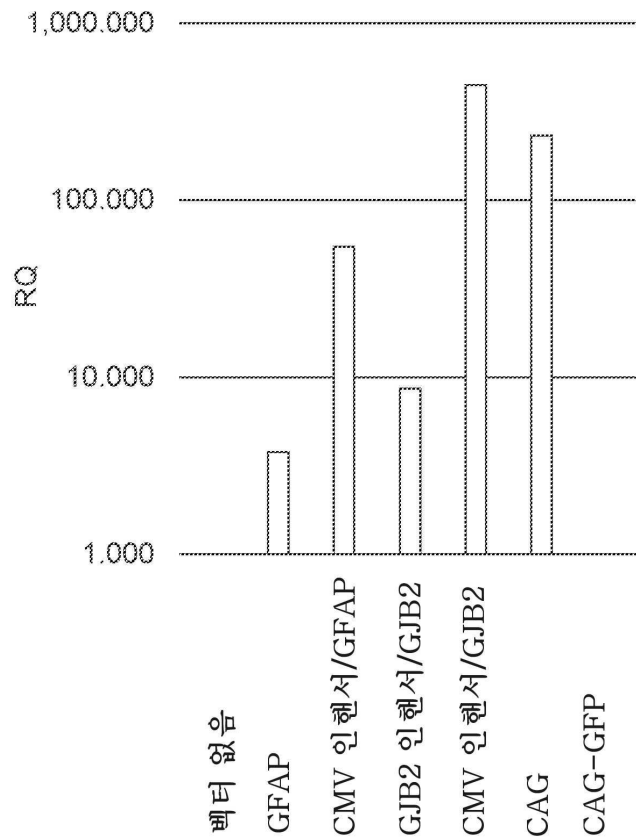
AAVAnc80-
PARM1p.hGJB2



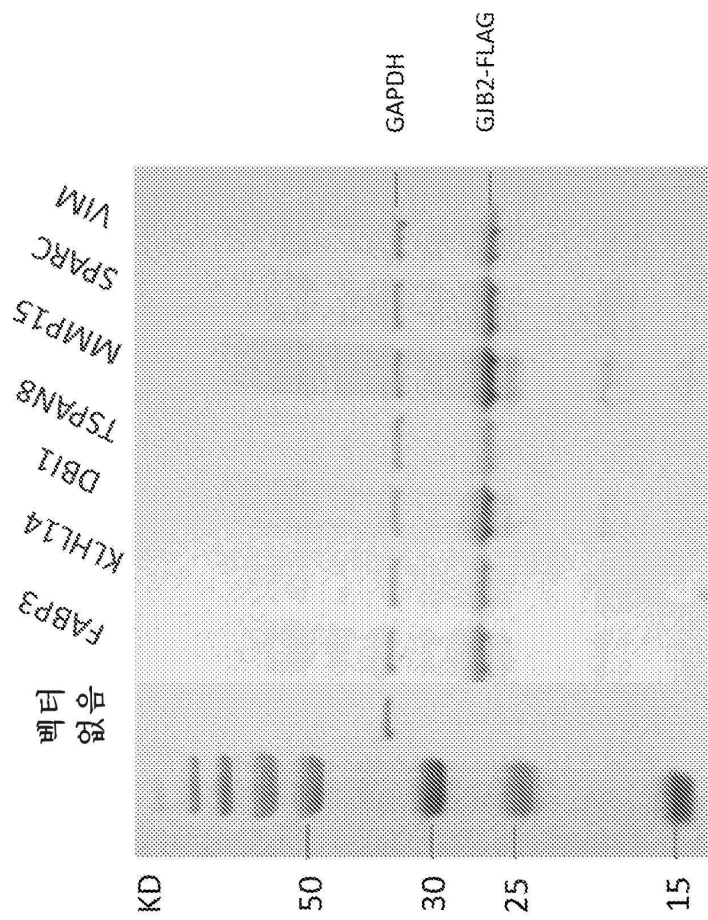
도면10a



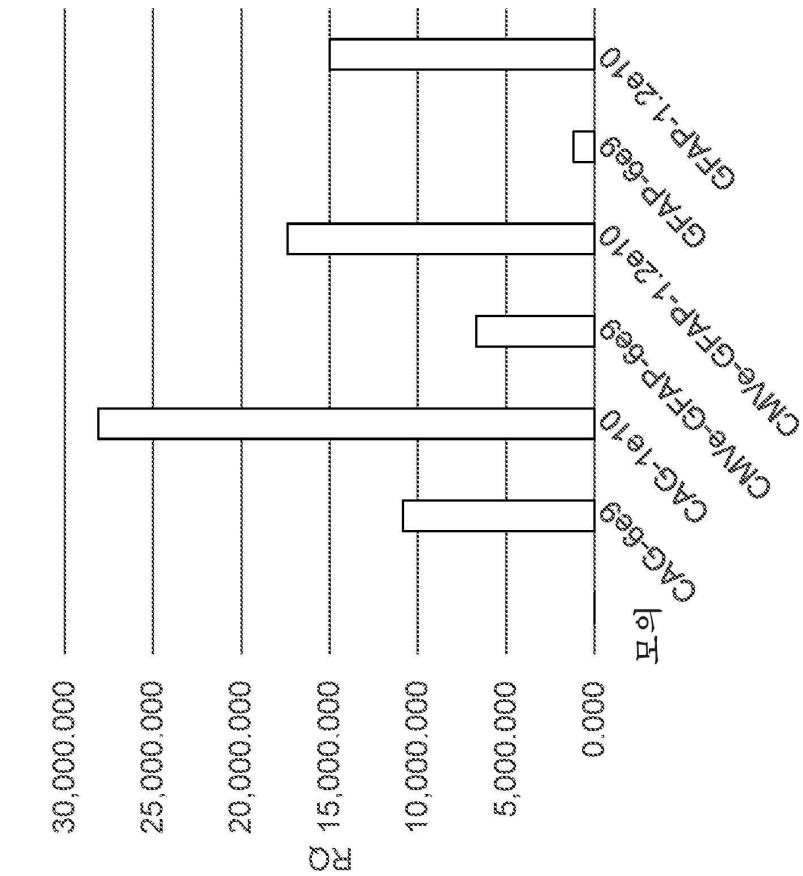
도면10b



도면10c



도면11



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AKOIOS, INC.

<120> GENE THERAPY DELIVERY COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING
HEARING LOSS

<130> 4833.008PC03

<150> US 63/277,549

<151> 2021-11-09

<150> US 63/251,025

<151> 2021-09-30

<150> US 63/188,450

<151> 2021-05-13

<160> 129

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary mRNA destabilizing domain sequence
 <400> 1
 tccacatgga gttgctgtta ca 22

<210> 2
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary mRNA destabilizing domain sequence
 <400> 2
 ccgtggttct accctgtggt a 21

<210> 3
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary mRNA destabilizing domain sequence
 <400> 3
 ctatctgcac tagatgcacc tta 23

<210> 4
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary mRNA destabilizing domain sequence
 <400> 4
 cacaagatcg gatctacggg tt 22

<210> 5
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary mRNA destabilizing domain sequence
 <400> 5

ctgagtgtag gatgtttaca	20
<210> 6	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary mRNA destabilizing domain sequence	
<400> 6	
cacaaacat tatgtgctgc ta	22
<	
210> 7	
<211> 6915	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary construct sequence	
<400> 7	
cctgcaggca gctgcgcgt cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcgtcg ggcgaccttt	60
ggtcgcccgg cctcagttag cgagcgagcg cgagagagg gaggggcaa ctccatcact	120
aggggttctt gcggccgcac gcgtggttgt acaggagata gtcagggaat tagtaatttt	180
caaagagggt actttgaatt caaacttaa tatcatcttc agctgaaaca aagaaggggt	240
gcagttatga ggaagtgacc aggtaaagca tggcaaacaa aggtaaagt tgttatgcgt	300
atttaagtca gagccctctc cattgataag agtttcagt aatttagtgc catccttttc	360
ttgctataga gttctcgtct ctatctgagc acgcaaaaat aacatgcttt ctgtctttct	420
tgaagtggg catggccatt gacttgctt agcccatatt tttctgtgaa gtggtcttca	480
aaaacctata tttctgccat agagtcactt acttaacctg ccctatttaa aggggcta	540
gcctgataga atgtcgtgc ataactccat ctgtgtgtgg tccctgcac catgacaacc	600
aaaaccaga tgcagaaatt gttcctaata acatagatta cctagaaac cggaagggcc	660
ttgaagtcaa aagcattcag agaacatgct gaacaaattg aatttgagt ttatctggcc	720
agggaggatg gagagggat gggcacttgg tctgagtatt tttgtttct cattccaaca	780
gaaattacta gatttacaa aaaatctaca agtggtagt tgatagagtc aggcagagga	840
attgaccata gataagggtc tcaggactcc tagagtcagc ttctggtatg tgagaaagaa	900
gtgagaacag agcccatggc atatgaagaa gatattacag aaaaaagaaa gctgccttcc	960
acgcaaatca tttctttaca aaggcttgtt aactcctgca gtgccaagaa gctgaatgca	1020
gcggcagaca tcttggttcg ggccccagga agctcagccg ggtttaatgt ggatgagggt	1080

ttaatgatgt acacgcagaa gtgttttgac aaatgaagaa ggtcctcatt cttggaacat	1140
gtgccggttc tccgaggga ctcctaaaag gctgtaagct catgtaggaa aagctgagct	1200
agattcctaa gggcagagat gtgctcacat ttctttgcat ccctagttcc cagcacagtg	1260
caaggcgctg caaacatttg ctgaaccag ggtctcgtgt cttgactgtc cagcagaggc	1320
cgctctgggc cggggctctc gggacctgag ggctgagaga aggaaggcca gggggtggcc	1380
cagtcatcgc cgcggggccc ggggtggagg ggtttggcag cggcaggcgc ggcggcggcg	1440
gcggaggcgg aggcggcccc gggaagctct gaggaccag aggcggggcg cgctccgcc	1500
gcggcgccgc cccctccgta actttcccag tctccgaggg aagaggcggg gtgtggggtg	1560
cggttaaaag gcgccacggc gggagacagg tctcacgggt gcaaactggt tgcggccccg	1620
cagcgccgc gcgtcctct ccccgactcg gagccctcg gcggcgcccg gccagggacc	1680
cgctaggag cgcaggagcc ccagcgaga gacccaacg ccgagacccc cgccccggcc	1740
ccgccgct tctcccgc gcagtttagg acccttgctc gcgaagaggt ggtgtgcggc	1800
tgagaccgc gtcctcagga cggttccatc agtgcctcga tctgcccc ctggaggagg	1860
aaggcagccc gaacagcgt cacctaacta acagctgctg agagctgggt tccgtggcca	1920
tgcacctggg actgcctga gaagcgtgag caaacgccc agagtagaag cgctagccac	1980
catggattgg ggcacgtgc agacgacct ggggggtgtg aacaaact ccaccagcat	2040
tggaaagatc tggctcaccg tctcttcat ttttcgatt atgacctcg ttgtggctgc	2100
aaaggaggtg tggggagatg agcaggccga cttgtctgc aacacctgc agccaggctg	2160
caagaacgtg tctacgac actacttccc catctccac atccggctat gggccctgca	2220
gctgatcttc gtgtccacgc cagcgtcct agtggccatg cacgtggcct accggagaca	2280
tgagaagaag aggaagtta tcaaggggga gataaagat gaatttaagg acatcgagga	2340
gatcaaaacc cagaaggtcc gcatcgaagg ctccctgtgg tggacctaca caagcagcat	2400
cttcttccgg gtcacttctg aagccgctt catgtacgtc ttctatgtca tgtacgacgg	2460
cttctccatg cagcggctgg tgaagtcaa cgctggcct tgtccaaca ctgtggactg	2520
ctttgtgtcc cggccacgg agaagactgt cttcacagtg ttcatgattg cagtgtctgg	2580
aatttgatc ctgctgaatg tcaactgaatt gtgttatttg ctaattagat attgttctgg	2640
gaagtcaaaa aagccagtgt gatccgggc tgactacaaa gaccatgacg gtgattataa	2700
agatcatgac atcgactaca aggatgacga tgacaagtaa gaaatagaca gcatgagagg	2760
gatgaggcaa cccgtgctca gctgtcaagg ctcagtcgt agcatttccc aacacaaaga	2820

tcttgacctt aaatgcaacc atttgaaacc cctgtaggcc tcaggtgaaa ctccagatgc	2880
cacaatggag ctctgctccc ctaaagcctc aaaacaaagg cctaattcta tgcctgtctt	2940
aattttcttt cacttaagtt agttccactg agaccccagg ctgttagggg ttattggtgt	3000
aaggtacttt catattttaa acagaggata tcggcatttg tttctttctc tgaggacaag	3060
agaaaaaagc caggttccac agaggacaca gagaaggttt ggggtgcttc ctggggttct	3120
ttttgccaac tttccccacg ttaaagggtga acattgggtc tttcatttgc ttgggaagtt	3180
ttaatctcta acagtggaca aagttaccag tgccttaaac tctgttacac tttttggaag	3240
tgaaaacttt gtagtatgat aggttatatt gatgtaaaga tgttctggat accattatat	3300
gttccccctg tticagaggc tcagattgia atatgtaaat ggtatgtcat tcgctactat	3360
gatttaattt gaaatatggt cttttggtta tgaatacttt gcagcacagc tgagaggctg	3420
tctgttgtat tcattgttgt catagcacct aacaacattg tagcctcaat cgagtggagc	3480
agactagaag ttcttagtga tggcttatga tagcaaatgg cctcatgtca aatatttaga	3540
tgtaattttg tgtaagaaat acagactgga tgtaccacca actactacct gtaatgacag	3600
gcctgtccaa cacatctccc ttttccatga ctgtggtagc cagcatcgga aagaacgctg	3660
atttaaagag gtcgcttggg aattttattg acacagtacc attaatggg gaggacaaaa	3720
tggggcaggg gagggagaag tttctgtcgt taaaaacaga tttggaaaga ctggactcta	3780
aagtctgttg attaaagatg agctttgtct acttcaaaag tttgtttgct tacccttca	3840
gcctccaatt ttttaagtga aaatatagct aataacatgt gaaaagaata gaagctaagg	3900
tttagataaa tattgagcag atctatagga agattgaacc tgaatattgc cattatgctt	3960
gacatggttt caaaaaatg gtactccaca tatttcagtg agggtaagta ttttctgtt	4020
gtcaagaata gcattgtaaa agcattttgt aataataaag aatagcttta atgatatgct	4080
tgtaactaaa ataattttgt aatgtatcaa atacatttaa aacattaaaa tataatctct	4140
ataataagag ctgctgatac agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt	4200
tgccctccc ccgtgccttc cttgacctg gaagggtcca ctccactgt ctttctctaa	4260
taaaatgagg aaattgcatc gcatigtctg agtaggtgtc attctattct ggggggtggg	4320
gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg	4380
gtgggctcta tggaagcttg aattcagctg acgtgcctcg gaccgctagg aaccctagt	4440
gatggagtgt gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg ggcgacaaaa	4500
ggtcgcccga cgcccgggct ttgcccgggc ggccctcagt agcgagcgag cgcgcagctg	4560

cctgcagggg cgctgatgc ggtatcttct ccttacgcat ctgtgcggta tttcacaccg 4620
catacgtcaa agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg 4680
gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcctttcgt 4740
ttcttccctt cttttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg 4800
ctcccttttag ggttcgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaa acttgatttg 4860
ggtgatggtt cacgtagtgg gccatgcgcc tgatagacgg ttttcgccc ttigacgttg 4920
gagtccacgt tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc 4980

tcgggctatt cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat 5040
gagctgattt aacaaaaatt taacgcgaat ttaacaaaa tattaacgtt tacaatttta 5100
tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt taagccagcc ccgacacccg 5160
ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct tgtctgtctc cggcatccgc ttacagacaa 5220
gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc 5280
gcgagacgaa agggcctcgt gatagccta tttttatagg ttaatgtcat gaacaataaa 5340
actgtctgct tacataaaca gtaatacaag ggggtgttatg agccatatc aacgggaaac 5400

gtcagggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta tatgggtata aatgggctcg 5460
cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgcttg tatgggaagc ccgatgcgcc 5520
agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat gatgttacag atgagatggt 5580
cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc atcaagcatt ttatccgtac 5640
tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccgga aaaacagcat tccaggtatt 5700
agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg ctggcagtg tcttgcgccg 5760
gttgcatcgc attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc gatcgctat ttcgtctcgc 5820

tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt ggttgatgcg agtgattttg atgacgagcg 5880
taatggctgg ccgtttgaac aagtctggaa agaaatgcat aaacttttgc cattctcacc 5940
ggattcagtc gtcactcatg gtgattttct acttgataac cttatttttg acgaggggaa 6000
attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca gaccgatacc aggatcttgc 6060
catcctatgg aactgcctcg gtgagttttc tccttcatta cagaaacggc tttttcaaaa 6120
atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt catttgatgc tcgatgagtt 6180
tttctaactc catgacaaa atcccttaac gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc 6240

ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atcctttttt tctgcgcgta atctgtctgt 6300
tgcaaaaaaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa 6360
ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gtccttctag 6420

tgtagccgta gtiaggccac cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgctc 6480
 tgctaactct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg 6540
 actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca 6600
 cacagcccag ctiggagcga acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat 6660

 gagaaagcgc cacgcttccc gaaggagaaa aggcggacag gtatccgta agcggcaggg 6720
 tcggaacagg agagcgacg agggagcttc cagggggaaa cgcttggtat ctttatagtc 6780
 ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc 6840
 ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc 6900
 cttttgctca catgt 6915
 <210> 8
 <211> 145
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary 5' AAV ITR
 <400> 8
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60

 cgtcggggcga cttttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
 gccaaactcca tcactagggg ttcct 145
 <210> 9
 <211> 145
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary 3' AAV ITR
 <400> 9
 aggaaccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg 60
 ccggcgaccc aaaggtcgcc cgacggccgg gctttgcccg ggcgccctca gtgagcgagc 120
 gagcgcgag agagggagtg gccaa 145
 <210> 10
 <211>
 > 277
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary CBA promoter

<400> 10
 gtcgaggtga gccccacgtt ctgtttcact ctccccatct cccccccctc cccaccccca 60
 attttgtatt tattttattt ttaattattt tgtgcagcga tgggggcggg gggggggggg 120
 gcgcgcgcga ggcggggcgg ggcggggcga ggggcggggc ggggcgaggc ggagaggtgc 180
 ggcggcagcc aatcagagcg gcgcgctccg aaagtttcct tttatggcga ggcggcggcg 240
 gcggcggccc tataaaaagc gaagcgcgcg gcgggcg 277

<210> 11
 <211> 279

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary CBA promoter

<400> 11
 gtcgaggtga gccccacgtt ctgtttcact ctccccatct cccccccctc cccaccccca 60
 attttgtatt tattttattt ttaattattt tgtgcagcga tgggggcggg gggggggggg 120
 ggcgcgcgcg caggcggggc ggggcggggc gaggggcggg gcggggcgag gcggagaggt 180
 gcggcggcag ccaatcagag cggcgcgctc cgaaagtctt cttttatggc gaggcggcgg 240
 cggcggcggc cctataaaaa gcgaagcgcg cggcgggcg 279

<210> 12
 <211> 658
 <212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary CMV/CBA enhancer/promoter

<400> 12
 gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60
 catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgcca 120
 acgacccccg ccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180
 ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240
 aagtgtatca tatgccaaat acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgctt 300
 ggcatattgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

 tagtcatcgc tattaccatg ggtcgaggtg agccccacgt tctgtttcac tctccccatc 420
 tccccccct cccaccccc aattttgtat ttatttatTT ttttaattatt ttgtgcagcg 480
 atgggggcgg gggggggggg ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcggggcg aggggcgggg 540

cggggcgagg cggagaggtg cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc gaaagtttcc 600
 ttttatggcg aggcggcggc ggcggcggcc ctataaaaag cgaagcgcg cgcggggcg 658
 <210> 13
 <211> 660
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary CMV/CBA enhancer/promoter
 <400> 13

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60
 catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgcca 120
 acgacccccg ccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180
 ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240
 aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggccgcct 300
 ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360
 tagtcatcgc tattaccatg ggtcgagggtg agccccacgt tctgcttcac tctccccatc 420

tccccccct cccaccccc aattttgtat ttatttattt ttttaattatt ttgtgcagcg 480
 atggggggcg gggggggggg gggggcgcg cagggcgggg cggggcgggg cgagggggcg 540
 ggcggggcga ggcggagagg tgcggcggca gccaatcaga gcggcgcgct ccgaaagttt 600
 ccttttatgg cgagggcgcg gcggcgggcg ccctataaaa agcgaagcgc gcggcgggcg 660

<210> 14
 <211> 1671
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary CAG enhancer/promoter
 <400> 14

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60
 catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgcca 120
 acgacccccg ccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180
 ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240
 aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggccgcct 300
 ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360
 tagtcatcgc tattaccatg ggtcgagggtg agccccacgt tctgcttcac tctccccatc 420

tccccccct cccaccccc aattttgtat ttattttatt ttttaattatt ttgtgcagcg 480

atggggcgcg gggggggggg ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcggggcg aggggcgggg 540

cggggcgagg cgagaggtg cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc gaaagtttcc 600

ttttatggcg aggcggcggc ggcggcggcc ctataaaaag cgaagcgcgc ggcgggcggg 660

agtcgctgcg ttgccttcgc cccgtgcccc gctccgcgcc gcctcgcgcc gcccgcctcg 720

gctctgactg accgcgttac tcccacaggt gagcggggcg gacggccctt ctctccggg 780

ctgtaattag cgcttggttt aatgacggct cgtttctttt ctgtggctgc gtgaaagcct 840

taaagggtc cgaggggcc ctttgtgcgg gggggagcgg ctcggggggt gcgtgcgtgt 900

gtgtgtgcgt ggggagcgcc gcgtgcggcc cgcgtgccc ggcggtgtg agcgctgcgg 960

gcgcggcgcg gggctttgtg cgctccgcgt gtgcgcgagg ggagcgcgc cgggggcggt 1020

gccccgcggt gggggggggc tgcgagggga acaaaggctg cgtgcggggt gtgtgcgtgg 1080

gggggtgagc agggggtgtg ggcgcggcgg tcgggctgta accccccct gcacccccct 1140

ccccagttg ctgagcacgg cccggttcg ggtgcggggc tccgtgcggg gcgtggcgcg 1200

gggctcgccg tgcggggcg ggggtggcgg cagggtgggg tgccgggcgg ggcggggcgg 1260

cctcgggcgg gggagggctc gggggagggg cgcggcggcc cccggagcgc cggcggtgt 1320

cgaggcgcg cgagccgcag ccattgcctt ttatggtaat cgtgcgagag ggcgcaggga 1380

cttctttgt cccaaatctg tgcggagccg aaatctggga ggcgccgcg caccctctt 1440

agcgggcgcg ggcgaagcg gtgcggcgcc ggcaggaagg aaatggcg gagggcctt 1500

cgtgcgtgc cgcgccgcg tcccccttc cctctccagc ctcggggtg tccgcggggg 1560

gacggctgcc ttcggggggg acggggcagg gcggggttcg gcttctggcg tgtgaccggc 1620

ggctctagag cctctgctaa ccatttcat gccttcttct ttttctaca g 1671

<210> 15

<211> 1673

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary CAG enhancer/promoter

<400> 15

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60

catatatgga gttccgcgtt acataactta cgtaaatgg cccgcctggc tgaccgcca 120

acgacccccg ccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaac ccaataggga 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgccccctta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggccccct 300
ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360
tagtcatcgc tattaccatg ggctcgaggtg agccccacgt tctgtcttcac tctccccatc 420
tccccccct cccaccccc aattttgtat ttattttatt ttttaattatt ttgtgcagcg 480

atgggggcgg gggggggggg ggggcgcgcg ccaggcgggg cggggcgggg cgaggggcgg 540
ggcggggcga ggcggagagg tgcggcggca gccaatcaga gcggcgcgct ccgaaagttt 600
ccttttatgg cgaggcggcg gcggcggcgg ccctataaaa agcgaagcgc gcggcgggcg 660
ggagtcgctg cgttgccctc gcccggtgcc ccgctccgcg ccgctcgcg ccgcccgccc 720
cggtctgac tgaccgcgtt actccacag gtgagcgggc gggacggccc ttctcctccg 780
ggctgtaatt agcgcttggg ttaatgacgg ctcgcttctt ttctgtggct gcgtgaaagc 840
cttaaagggc tccgggaggg ccctttgtgc gggggggagc ggctcggggg gtgcgtgcgt 900

gtgtgtgtgc gtggggagcg ccgctgcggg cccgcgtgc ccggcggctg tgagcgtgc 960
gggcgcggcg cggggctttg tgcgtccgc gtgtgcgca ggggagcgc gccgggggcg 1020
gtccccgcg gtgcggggg gctgcgaggg gaacaaaggc tgcgtgcggg gtgtgtgcgt 1080
gggggggtga gcagggggtg tgggcgcggc ggtcgggctg taaccccc ctgcaccccc 1140
ctccccagt tctgagcac ggcccggctt cgggtgcggg gctccgtgcg gggcgtggcg 1200
cggggctcgc cgtgccgggc ggggggtggc ggaggtggg ggtgccgggc ggggcggggc 1260
cgcctcgggc cggggagggc tcgggggagg ggcgcggcgg ccccgagc gccggcggct 1320

gtcagggcg gcgagccgc agccattgcc ttttatggta atcgtgcgag agggcgcagg 1380
gacttccttt gtcccaaate tgtcgggagc cgaatctgg gaggcgccgc cgcacccct 1440
ctagcggcg cggggcgaag cggtcggcg ccggcaggaa ggaatgggc ggggagggcc 1500
ttcgtgcgc gccgcgcgc cgtcccttc tcctctcca gcctcgggc tgtccggcg 1560
gggacggctg ccttcggggg ggacggggca ggcgggggtt cggcttctgg cgtgtgaccg 1620
gcggtctag agcctctgct aaccatgttc atgccttctt ctttttcta cag 1673

<210> 16
<211> 735
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> GJB6 promoter
<400> 16
aaatagcttc caacgtttcc accccaccag cccttgacc actccctga ctggccctga 60

gctttctagt cttagctgaa aagcggggag gcaatgtggt ctctcctggt gcactgtccc 120
gaggaaggcc tgctccgctt ccccgaggga gtcttcaaag gatggaggta attaataaaa 180
acaacccctg tacctcctct aagtggcat taattaataa agaacctcca ggctcctata 240
ggagagggtc gtgcaccccg cgggctatga gaaggctgga tcaccagaa agactgagga 300
tgtgtcctgg caaaaacaca gcctgcccct cacactgctc cccacgggtg cactagggag 360
gaagagtcc ctcgagggcc tgagcaggcg cccacacct gcacccgtgc agagggggct 420

gggcccgcct tctgcgtcc cgagggagag ccctacccc tgcatcccc gtaccccggt 480
ccctccaagg gccgaaaga gggccccgc cactgtgcac ttcttagggg tccccaccc 540
tgccccccg ccacgggaaa aaggtcccc ctctgcgat ccggccccgg agggacagcc 600
ccggtcctgc actccttct cctcaggggg acggtccgcg cccagcggct agtgcgcccc 660
gggtaggtgg gggcggggg ctcgtcagat gacagcgtc gcctcccga gcccgccga 720
gccgcgtcag ggcag 735

<210> 17

<211> 6696

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Construct Sequence

<400> 17

cctgcaggca gctgcgcgt cgtcgtca ctgaggccg cgggctcg ggcgacctt 60
ggtcgcccg cctcagtga cgagcgagcg cgagagagg gattggccaa ctccatcact 120
aggggttctt gggccgcac gcgtgtccc atggctctgt taaaatcaa gaaacatctt 180
ttccaacagc ctttcaaac tctcatcgc atctcactgg ctgattcagt catttaaacc 240
tgcttctccc taaagctgat cactggctaa gctaataaggg tttccgggat tggtttagcc 300
tgatacta atccaggtctac cttcaggagc cagaccaaac tgcctattgg cattgcattc 360

ttgcagtagg gaggggagg atggatggtg tggagtccac cacaaggctc atgccagtct 420
ttgctgaacc agcatcagac tccatcaagc aacagatgag aggttccatg ataaagtggc 480
cctcagcaat ccccatccat tgctgtctag gaagaacagt gcttgtacac aggttttaga 540
cctcagtctt ggtgtgaatc ttctggttta ctttgccagc accaaacaga aggaaagaaa 600
gggtcaaat ttgaccaa ataatatgct tctcctcca gagataacct tgagtctgt 660
ctaggaagat attagaattg taaagaaaa aaaaattact ccttacccta tggcaagtgg 720
agtctatgtc tacttcagct gaaattaaat cctgtccata atagatgacc cttgtcaag 780

ctggccagaa gccataccaa ccagcacgaa ggttaaaact attattagtt ttttctgtga	840
ttttcatttt caggccaagt tttagaacaa taagatttta agaataaggaa gtaagtaaga	900
tttctgcata tctgtttctc ttagtcagct gaattttttt tttttttttt ttagtcctaa	960
ctcagcctcc caaagtgtcg ggattacagg cgtgagccac cgcaccaagc ctggaatcta	1020
tgtcttacag ttatgagaat caacagctag ctcatatgg gcaaggtgat gtcactctgg	1080
cttctcaatg aaaatggcat ttctcccttg gaaaaggtea tagccagtca gtcagtcagt	1140
cacgggagcg cagcggcttc taggggtgag tgggaccac gcggcccccac ctgctcctcc	1200
cgcgcgggc cccaccccc tgcctcgccc cgcttggttt atagaagctc tgaggacca	1260
gaggccgggc gcgtccgcc cgcgcgccg cccctccgt aactttccca gtctccgagg	1320
gaagaggcgg ggtgtgggt gcggttaaaa ggccccacgg cgggagacag gtctcaccgg	1380
tcgtgtgttg ttgcggccc gcagcgccc cgctctctc tccccactc ggagcccctc	1440
ggcgcgccc ggcccaggac ccgcctagga gcgcaggagc cccagcgag agaccccaac	1500
gccgagacc cggcccggc cccgcgcgc ttctcccga cgcagtttag gaccttggt	1560
cgcaagagg tgggtgtcgg ctgagaccg cgtctcagg acggttccat cagtgcctcg	1620
atcctgcccc acitggaggag gaaggcagc cgaacagcg tcacctaact aacagctgct	1680
gagagctggg ttccgtggcc atgcacctgg gactgccttg agaagcgtga gcaaaccgcc	1740
cagagtagaa gcctagcca ccatggattg gggcacgctg cagacgatcc tgggggggtg	1800
gaacaaacac tcaccagca ttggaagat ctggctcacc gtcctcttca ttttctcat	1860
tatgatctc gttgtggctg caaaggaggt gtggggagat gagcaggccg actttgtctg	1920
caacaccctg cagccaggct gcaagaacgt gtgctacgat cactacttcc ccatttccca	1980
catccggcta tgggcccctg agctgatctt cgtgtccacg ccagcgctcc tagtggccat	2040
gcacgtggcc taccggagac atgagaagaa gaggaagttc atcaaggggg agataaagag	2100
tgaatttaag gacatcgagg agatcaaac ccagaaggtc cgcacgaag gctccctgtg	2160
gtggacctac acaagcagca ttttcttccg ggtcatcttc gaagccgct tcatgtacgt	2220
cttctatgtc atgtacgacg gcttttccat gcagcggtg gtgaagtga acgcctggcc	2280
ttgtcccaac actgtggact gctttgtgtc ccggcccacg gagaagactg tcttcacagt	2340
gttcatgatt gcagtgtctg gaatttgcac cctgtgaat gtcactgaat tgtgttattt	2400
gctaattaga tattgttctg ggaagtcaaa aaagccagtt ggatcccggg ctgactacaa	2460
agaccatgac ggtgattata aagatcatga catcgactac aaggatgacg atgacaagta	2520
agaaatagac agcatgagag ggatgaggca acccgtgctc agctgtcaag gctcagtcgc	2580
tagcatttcc caacacaaag attctgacct taaatgaac catttgaaac ccctgtaggc	2640

ctcaggtgaa aciccagatg ccacaatgga gctctgctcc cctaaagcct caaaacaaag 2700
gcctaattct atgcctgtct taattttctt tcacttaagt tagttccact gagaccccag 2760
gctgttaggg gttattgggtg taaggtactt tcataattta aacagaggat atcggcattt 2820
gtttctttct ctgaggacaa gagaaaaaag ccaggttcca cagaggacac agagaaggtt 2880

tgggtgtcct cctgggggttc tttttgccaa ctttcccccac gttaaagggtg aacattgggtt 2940
ctttcatttg ctttgggaagt tttaatctct aacagtggac aaagttacca gtgccttaaa 3000
ctctgttaca ctttttgaa gtgaaaactt tglagtatga taggttattt tgatgtaaag 3060
atgttctgga taccattata gtgtcccccct gtttcagagg ctcagattgt aatatgtaaa 3120
tggtatgtca ttcgctacta tgatttaatt tgaatatgg tcttttggtt atgaatactt 3180
tgcagcacag ctgagaggct gtctgttgta ttcatgtgg tcatagcacc taacaacatt 3240
gtagcctcaa tcgagtgaga cagactagaa gtctctagt atggcttatg atagcaaag 3300

gcctcatgtc aaatatttag atgtaatttt gtgtaagaaa tacagactgg atgtaccacc 3360
aactactacc tgtaatgaca ggcctgtcca acacatctcc cttttccatg actgtggtag 3420
ccagcatcgg aaagaacgct gatttaaaga ggtcgcttgg gaattttatt gacacagtac 3480
catttaattg ggaggacaaa atggggcagg ggaggagaa gtttctgtcg ttaaaaacag 3540
atttgaaaag actggactct aaagtctgtt gattaaagat gagctttgtc tacttcaaaa 3600
gtttgtttgc ttacccttc agcctccaat tttttaagtg aaaatatagc taataacatg 3660
tgaaaagaat agaagctaag gtttagataa atattgagca gatctatagg aagattgaac 3720

ctgaatattg ccattatgct tgacatggtt tccaaaaaat ggtactccac atatttcagt 3780
gagggtgaagt attttctgt tgtcaagaat agcattgtaa aagcattttg taataataaa 3840
gaatagcttt aatgatagc ttgtaactaa aataattttg taatgtatca aatacattta 3900
aaacattaaa atataatctc tataataaga gctcgctgat cagcctcgac tgtgccttct 3960
agttgccagc catctgttgt ttgccctcc cccgtgcctt ccttgaccct ggaagggtgcc 4020
actcccactg tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct gagtaggtgt 4080
cattctatct tgggggggtgg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat 4140

agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct atggaagctt gaattcagct gacgtgcctc 4200
ggaccgctag gaacccctag tgatggagt ggccactccc tctctgcgcg ctgcgtcgct 4260
cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccc acgcccgggc tttgcccggg cggcctcagt 4320
gagcgagcga gcgcgcagct gcctgcaggg gcgcctgatg cggtattttc tccttacgca 4380
tctgtcgggt atttcacacc gcatacgtca aagcaacat agtacgcgcc ctgtacgggc 4440
gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc 4500

ctagcgcccg ctcttttcgc tttcttcctt tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc	4560
cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc	4620
gaccccaaaa aacttgattt gggtagtggt tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg	4680
gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtcacg tttttaata gtggactctt gttccaaact	4740
ggaacaacac tcaaccctat ctcgggctat tcttttgatt tataagggat ttgcccatt	4800
tcggcctatt ggttaaaaa tgagctgatt taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa	4860
atattaacgt ttacaatttt atggtagcact ctcatgacaa tctgctctga tgccgcatag	4920
ttaagccagc cccgacaccc gccaacaccc gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc	4980
ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt	5040
tcaccgtcat caccgaaacg cgcgagacga aaggccctcg tgatacgcct atttttatag	5100
gttaatgtca tgaacaataa aactgtctgc ttacataaac agtaatacaa ggggtgttat	5160
gagccatatt caacgggaaa cgtcagggcc gcgattaaat tccaacatgg atgctgattt	5220
atatgggtat aaatgggctc gcgataatgt cgggcaatca ggtgcgacaa tctatcgctt	5280
gtatgggaag cccgatgcgc cagagtgtt tctgaaacat ggcaaaggta gcgttgccaa	5340
tgatgttaca gatgagatgg tcagactaaa ctggctgacg gaatttatgc ctctccgac	5400
catcaagcat ttatccgta ctctgatga tgcatggtta ctaccactg cgatccccgg	5460
aaaaacagca ttccaggtat tagaagaata tcttgattca ggtgaaaata ttgttgatgc	5520
gctggcagtg ttctgcgcc ggttgcatc gattcctgtt tgtaattgtc cttttaacag	5580
cgatcgcgta tttcgtctcg ctacggcgca atcacgaatg aataacggtt tggttgatgc	5640
gagtgtttt gatgacgagc gtaatggctg gcctgttgaa caagtctgga aagaaatgca	5700
taaactttt ccatctcac cggattcagt cgtcactcat ggtgatttct cacttgataa	5760
ccttatttt gacgagggga aattaatagg ttgtattgat gttggacgag tcggaatgc	5820
agaccgatac caggatcttg ccatectatg gaactgcctc ggtgagtttt ctcttcatt	5880
acagaaacgg ctttttcaaa aatatggtat tgataatcct gatatgaata aattgcagtt	5940
tcatttgatg ctgatgagt ttttctaac tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt	6000
cgttcactg agcgtcagac cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatcctttt	6060
ttctgcgcgt aatctgctgc ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt	6120
tgccggatca agagctacca actctttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga	6180
taccaaatac tgtccttcta gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag	6240

caccgcctac atacctcgct ctgctaatacc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata 6300
 agtcgtgtct taccgggttg gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg 6360
 gctgaacggg gggttcgtgc acacagccca gcttggagcg aacgacctac accgaactga 6420
 gataacctaca gcgtgagcta tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca 6480
 ggtatccggt aagcggcagg gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccagggggaa 6540
 acgcctggta tctttatagt cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatitt 6600
 tgtgatgctc gtcagggggg cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gcctttttac 6660

ggttcctggc cttttgctgg ccttttgctc acatgt 6696

<210> 18

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary CMV enhancer

<400> 18

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gtatcatagcc 60
 cataatatga gttccgcgtt acataactta cggtaaattg cccgcctggc tgaccgcca 120
 acgacccccg ccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180
 ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240
 aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgct 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360
 tagtcatcgc tattaccatg g 381

<210> 19

<211> 1013

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary SV-40 synthetic intron

<400> 19

ggagtgcgtg cgttgcttc gccccgtgcc ccgctccg cgccctcg cgccccccc 60
 cggctctgac tgaccgcgtt actccacag gtgagcgggc gggacggccc ttctcctccg 120
 ggctgtaatt agcgttgggt ttaatgacgg ctggtttctt ttctgtggct gcgtgaaagc 180
 cttaaagggc tccgggaggg ccctttgtgc gggggggagc ggctcggggg gtgcgtgcgt 240
 gtgtgtgtgc gtggggagcg ccgcgtgcgg cccgcgtgc cggcggtg tgagcgtgc 300

gggcgcggcg cggggctttg tgcgtccgc gtgtgcgcga ggggagcgcg gccgggggcg 360
gtgccccgcg gtgcgggggg gctgcgaggg gaacaaaggc tgcgtgcggg gtgtgtgcgt 420
gggggggtga gcaggggggtg tgggcgcggc ggtcgggctg taaccccccc ctgcaccccc 480
ctccccgagt tgctgagcac ggcccggctt cgggtgcggg gctccgtgcg gggcgtggcg 540
cggggctcgc cgtgccgggc ggggggtggc ggcaggtggg ggtgccgggc ggggcggggc 600
cgctcgggc cggggagggc tcgggggagg ggcgcggcgg cccccggagc gccggcggt 660

gtcagggcgc ggcgagccgc agccattgcc ttttatggta atcgtgcgag agggcgcagg 720
gacttccttt gtcccaaate tgtgcggagc cgaatctgg gaggcgccgc cgcaccccct 780
ctagcgggcg cggggcgaag cgggtcggcg ccggcaggaa ggaaatgggc ggggagggcc 840
ttcgtgcgtc gccgcgccgc cgtcccttc tcctctcca gcctcggggc tgtcccggg 900
gggacggctg ctttcggggg ggacggggca ggcgggggtt cggcttctgg cgtgtgaccg 960
gcggctctag agcctctgct aaccatgttc atgccttctt ctttttcta cag 1013

<210> 20

<211> 178

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 5' UTR Sequence

<400> 20

gttgcggccc cgcagcgccc gcgcgtcct ctccccgact cggagcccct cggcggcgcc 60
cggcccagga cccgcctagg agcgagggag cccagcgca gagaccccaa cgccgagacc 120
ccgccccgg ccccgccgcg cttctcccg acgagagca aaccgcccag agtagaag 178

<210> 21

<211> 206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 5' UTR Sequence

<400> 21

tttaggacct ttgttcgcga agaggtgggtg tgcggctgag acccggtcc tcaggacggt 60
tccatcagtg cctcgatcct gcccactgg aggaggaagg cagcccgaac agcgctcacc 120

taactaacag ctgctgagag ctgggttccg tggccatgca cctgggactg ctttgagaag 180

cgtgagcaaa ccgcccagag tagaag 206

<210> 22

<211> 1432

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 3' UTR Sequence

<400> 22

cgcatgccc agttgttaga ttaagaaata gacagcatga gagggatgag gcaaccctg	60
ctcagctgtc aaggctcagt cgctagcatt tcccaacaca aagattctga ccttaaatgc	120
aaccatttga aaccctgtg ggcctcaggt gaaactccag atgccacaat ggagcctctg	180
ctccctaaa gctcaaaac aaaggcctaa ttctatgcct gtcttaattt tctttcactt	240
aagttagttc cactgagacc ccaggctgtt aggggttatt ggtgtaaggt actttcatat	300
tttaaacaga ggatatcggc atttgtttct ttctctgagg acaagagaaa aaagccaggt	360
tccacagagg acacagagaa ggtttgggtg tcctcctggg gttctttttg ccaactttcc	420
ccacgttaaa ggtgaacatt ggttctttca ttgcttttg aagttttaat ctctaacagt	480
ggacaaagtt accagtgcct taaactctgt tacacttttt ggaagtgaat actttgtagt	540
atgatagggt attttgatgt aaagatgttc tggataccat tataatgttc ccctgtttca	600
gaggctcaga ttgtaatatg taaatggtat gtcattcgct actatgattt aatttgaaat	660
atggtctttt ggttatgaat actttgcagc acagctgaga ggctgtctgt tgtattcatt	720
gtggtcatag cacctaaca cattgtagcc tcaatcgagt gagacagact agaagttcct	780
agtgatggct tatgatagca aatggcctca tgtcaaatat ttagatgtaa ttttgtgtaa	840
gaaatacaga ctggatgtac caccaactac tacctgtaat gacaggcctg tccaacacat	900
ctcccttttc catgactgtg gtagccagca tcggaaagaa cgctgattta aagaggtcgc	960
ttgggaattt tattgacaca gtaccattta atggggagga caaaatgggg caggggaggg	1020
agaagtttct gtcgttaaaa acagatttgg aaagactgga ctctaaagtc tgttgattaa	1080
agatgagctt tgtctacttc aaaagtttgt ttgcttacc cttcagcctc caatttttta	1140
agtgaataa tagctaataa catgtgaaaa gaatagaagc taaggtttag ataaatattg	1200
agcagatcta taggaagatt gaacctgaat attgccatta tgcttgacat ggtttccaaa	1260
aatgggtact ccacatattt cagtgagggt aagtattttc ctgttgctca gaatagcatt	1320
gtaaaagcat ttigtataa taaagaatag cttaaatgat atgcttgtaa ctaaaataat	1380
tttgtaatgt atcaaataca tttaaacaat taaaatataa tctctataat aa	1432

<210> 23

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary splice donor intron

<400> 23

gtaagtatca aggttacaag acaggttttaa ggagaccaat agaaactggg cttgtcgaga 60

cagagaagac tcttgcgttt ct 82

<210> 24

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary splice acceptor intron

<400> 24

gataggcacc tattggtctt actgacatcc actttgcctt tctctccaca g 51

<210> 25

<211> 225

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary bGH poly(A) signal sequence

<400> 25

ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg ttgcccctc ccccgctcct tccttgacct 60

tggaagggtgc cactcccact gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc 120

tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg ggggtggggca ggacagcaag ggggaggatt 180

gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cgggtgggctc tatgg 225

<210> 26

<211> 122

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary SV40 poly(A) signal sequence

<400> 26

aacttgttta ttgcagctta taatggttac aaataaagca atagcatcac aaatttcaca 60

aataaagcat ttttttcact gcattctagt tgtggtttgt ccaaactcat caatgtatct 120

ta 122

<210> 27

<211> 8	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic barcode C	
<400> 27	
cgtgtgtt	8
<210> 28	
<211> 1097	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RBP7 promoter	
<400> 28	
cccatggctc tgtaaaatc aaagaaacat cttttccaac agccctttca aactcctcat	60
cgcatctcac tggetgattc agtcatttaa acctgcttct ccctaaagct gatcactggc	120
taagctaata gggtttccgg gattggttta gcctgatact aatccaggtc taccttcagg	180
agccagacca aactgcctat tggcattgca ttcttgctagt agggagggga ggtatggatg	240
gtgtggagtc caccacaagg tccatgccag tctttgctga accagcatca gactccatca	300
agcaacagat gagaggttcc atgataaagt ggccctcagc aatccccatc cattgctgtc	360
taggaagaac agtgcttgta cacaggttta ggacctcagt cttggctgta atcttctggt	420
ttactttgcc agcaccaaac agaaggaaag aaagggtca aatttgacca aataaattat	480
gcttctcctt ccagagataa ccttgagtcc tgtctaggaa gatattagaa ttgtaaagaa	540
aaaaaaaaatt actccttacc ctatggcaag tggagtctat gtctacttca gctgaaatta	600
aatcctgtcc ataatagatg acccttgctc aagctggcca gaagccatac caaccagcac	660
gaaggttaaa actattatta gttttttctg tgattttcat tttcaggcca agtttttagaa	720
caataagatt ttaagaatag gaagtaagta agattttctgc atatcctgtt ctcttagtca	780
gctgaatttt tttttttttt tttttagtcc taactcagcc tcccaaagtg ctgggattac	840
aggcgtgagc caccgcacca agcctggaat ctatgtctta cagttatgag aatcaacagc	900
tagctcatta tgggcaaggt gatgtcactc tggctttctca atgaaaatgg cattttctccc	960
ttggaaaagg tcatagccag tcagtcagtc agtcacggga gcgcagcggc ttctaggggt	1020
gagtgggacc cacgcggccc cacctgtctc tcccgcgcgc ggccccaccc ccttgcctccg	1080
ccccgcctgg tttatag	1097
<210> 29	

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary cloning site A

<400> 29

ttgtcgacgc ggccgcacgc gt 22

<210> 30

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary cloning site B

<400> 30

ctcctgggca acgtgctggt tattgtgacc ggtgccacc 39

<210> 31

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary cloning site C

<400> 31

taagagctcg ctgatacagcc tcga 24

<210> 32

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary cloning site D

<400> 32

aagcttgaat tcagctgacg tgcctcggac cgcctagg 38

<210> 33

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary cloning site E

<400> 33

taagagctc	9
<210> 34	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site F	
<400> 34	
gctgatcagc ctcga	15
<210> 35	
<211> 64	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site G	
<400> 35	
ggcattccgg tactgttggg aaagccacca gcaaaccgcc cagagtagaa gaccggtggc	60
cacc	64
<210> 36	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site H	
<400> 36	
aagcttgaat tc	12
<210> 37	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site I	
<400> 37	
agctgacgtg cctcggaccg cctagg	26
<210> 38	
<211> 6334	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary construct sequence

<400> 38

cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc cggggcgctc ggcgaccttt	60
ggtcgcccgg cctcagttag cgagcgagcg cgagagagg gactggccaa ctccatcact	120
aggggttctt gggcgccgac gcgtggtaaa tagcttccaa cgtttccacc ccaccagccc	180
ttgcaccact cctgtactg gccctgagct ttctagtctt gactgaaaag cggggaggca	240
atgtggtctc tcttggtgca ctgtcccgag gaaggcctgc tccgttccc cggaggagtc	300
ttcaaaggat ggaggaatt aataaaaaca acccctgtac ctctctaag tggtcattaa	360
ttaataaaga acctccaggc tcctatagga gaggtctgtg caccgcgagg gctatgagaa	420
ggctggatca ccagaaaga ctgaggatgt gtcttgcaa aaacacagcc tgcccctcac	480
actgtcccc acgggtgcac tagggaggaa gagttccctc gagggcctga gcaggcggcc	540
cacacctgca ccgtgcaga gggggctggg ccgcctctt gcgtccccga gggagagccc	600
taccctctgc atccccgta cccgttccc tcaagggcc ggaaagaggg ccccgccgac	660
tgtgcacttc ttaggggtcc ccacacctgc gcccccgcca cgggaaaaag gtccccgctc	720
tgcgcatccg gccccggagg gacagccccg gtctgcact ccttgcctct cagggggacg	780
gtccgcggcc agcggctagt gcgccccggg taggtggggg cggggggctc gtcgagtac	840
agcgtctgcc tcccgagcc gcgccgagcc gcgtcagggc agaagctctg aggaccaga	900
ggccggggcg gtcgccccg cggcgccgc ccctccgtaa ctttcccagt ctccaggga	960
agaggcgggg tgtgggtgct ggttaaaagg cgccacggcg ggagacaggt ctaccgggtt	1020
cgtgggtgtt gggccccgc agcggccgc cgctcctctc ccgactcgg agccctcgg	1080
cggcgccggg ccagagacc gcctaggagc gcaggagccc cagcgagag accccaacgc	1140
cgagaccccc gccccggccc cgccgcgctt cctcccgac cagtttagga cccttgttcg	1200
cgaagaggtg gtgtgcggct gagaccgcg tcctcaggac ggttccatca gtgcctcgat	1260
cctgccccac tggaggagga aggcagcccg aacagcgctc acctaaactaa cagctgctga	1320
gagctgggtt ccgtggccat gcacctggga ctgccttgag aagcgtgagc aaaccgcca	1380
gagtagaagc gtagccacc atggattggg gcacgctgca gacgactctg gggggtgtga	1440
acaaacactc caccagcatt ggaaagatct ggctcacctt cctcttcatt tttcgatta	1500
tgatcctcgt tgttgctgca aaggaggtgt ggggagatga gcaggccgac tttgtctgca	1560

acaccctgca gccaggctgc aagaacgtgt gctacgatca ctacttcccc atctcccaca	1620
tccggctatg ggccttgacg ctgatcttcg tgccacgcc agcgctccta gtggccatgc	1680
acgtggccta cgggagacat gagaagaaga ggaagtcat caagggggag ataaagagtg	1740
aatttaagga catcgaggag atcaaaaccc agaaggtccg catcgaaggc tccctgtggt	1800
ggacctacac aagcagcatc ttcttcgggg tcatcttcga agccgccttc atgtacgtct	1860
tctatgtcat gtacgacggc ttctccatgc agcggtggt gaagtgaac gcctggcctt	1920
gtcccaacac tgggactgc tttgtgtccc ggcccacgga gaagactgtc ttcacagtgt	1980
tcatgattgc agtgtctgga atttgcattc tgcgaatgt cactgaattg tgttatttgc	2040
taattagata ttgttctggg aagtcaaaaa agccagtgg atcccgggct gactacaaag	2100
accatgacgg tgattataaa gatcatgaca tcgactacaa ggatgacgat gacaagtaag	2160
aaatagacag catgagaggg atgaggcaac ccgtgctcag ctgtcaaggc tcagtcgcta	2220
gcatttccca acacaaagat tctgacctta aatgcaacca tttgaaaccc ctgtaggcct	2280
caggtgaaac tccagatgcc acaatggagc tctgtcccc taaagcctca aaacaaaggc	2340
ctaattctat gcctgtctta attttcttc acttaagtta gttccactga gacccaggc	2400
tgttaggggt tatgtgtgta aggtactttc atattttaaa cagaggatat cggcatttgt	2460
ttctttctct gaggacaaga gaaaaagcc aggttccaca gaggacacag agaaggtttg	2520
ggtgtcctcc tggggttctt ttgccaact tccccacgt taaaggtaaa cattggttct	2580
ttcatttgc tttgaagttt taatctctaa cagtggacaa agttaccagt gccttaaact	2640
ctgttacact ttttgaagt gaaaactttg tagtatgata gggtattttg atgtaaagat	2700
gttctggata ccattatatt tccccctgt ttccagggt cagattgtaa tatgtaaatg	2760
gtatgtcatt cgtactatg atttaatttg aaatatggtc ttttggttat gaatactttg	2820
cagcacagct gagaggtgt ctgttgtatt cattgtggtc atagcaccta acaacattgt	2880
agcctcaatc gactgagaca gactagaagt tcctagtgt ggcttatgat agcaaatggc	2940
ctcatgtcaa atatttagat gtaattttgt gtaagaaata cagactggat gtaccaccaa	3000
ctactacctg taatgacagg cctgtccaac acatctccct tttccatgac tgtggtagcc	3060
agcatcgga agaacgtga tttaaagagg tcgcttggga attttattga cacagtacca	3120
tttaattggg aggacaaaaa ggggcagggg agggagaagt ttctgtcgtt aaaaacagat	3180
ttggaaagac tggactctaa agtctgttga ttaaagatga gctttgtcta cttcaaaagt	3240
ttgtttgctt accccttcag cctccaattt tttaaagtga aatatagcta ataacatgtg	3300

aaaagaatag aagctaaggt ttagataaat attgagcaga tctataggaa gattgaacct 3360
 gaatatggcc attatgcttg acatggtttc caaaaaatgg tactccacat atttcagtga 3420
 gggttaagtat tttcctgttg tcaagaatag cattgtaaaa gcattttgta ataataaaga 3480
 atagctttta tgatatgctt gtaactaaaa taattttgta atgtatcaaa tacatttaaa 3540
 acattaaaaat ataattctta taataagagc tcgctgatca gcctcgactg tgccttctag 3600
 ttgccagcca tctgttgttt gcccctcccc cgtgccttcc ttgacctgg aaggtgccac 3660
 tccactgtc ctttccaat aaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca 3720

 ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag 3780
 caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat ggaagcttga attcagctga cgtgcctcgg 3840
 accgctagga acccctagtg atggagtgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca 3900
 ctgaggccgg gcgaccaaag gtgcgccgac gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga 3960
 gcgagcgagc gcgcagctgc ctgcaggggc gcctgatgcg gtattttctc cttacgcatc 4020
 tgtgcggtat ttacaccgc atacgtcaaa gcaacatag tacgcgcct gtacggcgcg 4080
 attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc gctacacttg ccagcgccct 4140

 agcgcccgct ctttcgctt tcttccctc ctttctgcc acgttcgccg gctttccccg 4200
 tcaagctcta aatcgggggc tcccttagg gttccgattt agtgctttac ggcacctcga 4260
 ccccaaaaaa cttgatttgg gtgatggttc acgtagtggg ccatcgccct gatagacggt 4320
 ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg 4380
 aacaacactc aaccctatct cgggtattc ttttgattta taagggattt tgccgatttc 4440
 ggctatttgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat 4500
 attaacgttt acaattttat ggtgactct cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt 4560

 aagccagccc cgacaccgc caacaccgc tgacgcgcc tgacgggctt gtctgtccc 4620
 ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc agaggttttc 4680
 accgtcatca ccgaaacgc cgagacgaaa gggcctctgt atacgcctat ttttataggt 4740
 taatgtcatg aacaataaaa ctgtctgctt acataaacag taatacaagg ggtgttatga 4800
 gccatattca acgggaaacg tcgaggccgc gattaaattc caacatggat gctgatttat 4860
 atgggtataa atgggctcgc gataatgtcg ggcaatcagg tgcgacaatc tatcgcttgt 4920
 atgggaagcc cgatgcgcca gagttgtttc tgaacatgg caaaggtagc gttgccaatg 4980

 atgttacaga tgagatggtc agactaaact ggctgacgga atttatgcct cttccgacca 5040
 tcaagcattt tatccgtact cctgatgatg catggttact caccactgcg atccccggaa 5100
 aaacagcatt ccaggtatta gaagaatatc ctgattcagg tgaaaatatt gttgatgcgc 5160

tggcagtgtt cctgcgccgg ttgcattcga ttctgtttg taattgtcct tttaacagcg 5220
 atcgcgtatt tcgtctcgct caggcgcaat cacgaatgaa taacggtttg gttgatgcga 5280
 gtgattttga tgacgagcgt aatggctggc ctgttgaaca agtctggaaa gaaatgcata 5340
 aacttttgcc attctaccg gattcagtcg tcaactatgg tgatttctca ctgataaacc 5400

 ttatttttga cgaggggaaa ttaataggtt gtattgatgt tggacgagtc ggaatcgag 5460
 accgatacca ggatcttgcc atcctatgga actgcctcgg tgagttttct ccttcattac 5520
 agaaacggct tttcaaaaa tatggtattg ataatcctga tatgaataaa ttgcagtttc 5580
 atttgatgct cgatgagttt ttctaattctc atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg 5640
 ttccactgag cgtcagaccg cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt 5700
 ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg 5760
 ccggatcaag agctaccaac tctttttccg aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata 5820

 ccaaatactg tccttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca 5880
 ccgcctacat acctcgctct gctaactctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag 5940
 tcgtgtctta ccgggttga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc 6000
 tgaacggggg gtctgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga 6060
 tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc acgcttcccg aaggagagaaa ggcggacagg 6120
 tatccggtaa ggcgcagggt cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc aggggggaaac 6180
 gcctggtatc tttatagtc tgctgggttt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg 6240

 tgatgctcgt caggggggag gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg 6300
 ttcttggcct ttgtctggcc ttttctcac atgt 6334

 <210> 39
 <211> 8
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary synthetic barcode E
 <400> 39
 gcaaactg 8
 <210> 40
 <211> 1316
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PARM1 promoter

<400> 40

tgtacaggag atagtcaggg aattagtaat ttccaagag gtgactttga attcaaactt 60

aaatacatc ttcagctgaa acaagaagg ggtgcagtta tgaggaagt accaggtaaa 120

gcatggcaaa caaaggtaaa gtttgttatg cgtatttaag tcagagccct ctccattgat 180

aagagtttcc agtaatttag tgccatcctt ttcttgctat agagtctctg tctctatctg 240

agcacgcaaa aataacatgc tttcttgctt tcttgaagt ggcatggcc attgacttgc 300

cttagcccat atttttctgt gaagtggctt tcaaaacct atatttctgc catagagtca 360

cttacttaac ctgccctatt taaaggggct aatgcctgat agaatgtcgc tgcataactc 420

catctgtgtg tggtcctgc atccatgaca accaaaaccc agatgcagaa attgttccta 480

atcacataga ttaccctaga aaccggaagg gccttgaagt caaaagcatt cagagaacat 540

gctgaacaaa ttgaatttgc agtttatctg gccaggagg atggagagg gatgggcact 600

tggctctgagt attttttgtt tctcattcca acagaaatta ctagatttac caaaaaatct 660

acaagtggta gtgtgataga gtcaggcaga ggaattgacc atagataagg tgctcaggac 720

tcctagatgc agcttctggt atgtgagaaa gaagtgagaa cagagcccat ggcatatgaa 780

gaagatatta cagaaaaaag aaagctgcct tccacgcaaa tcatttcttt acaaaggctt 840

gttaactcct gcagtgccaa gaagctgaat gcagcggcag acatcctggt tcgggccccca 900

ggaagctcag ccgggtttaa tgtggatgag ggtttaatga tgtacacga gaagtgtttt 960

gacaaatgaa gaaggtcctc attcttgga catgtgccgg ttctccgagg gaactcctaa 1020

aaggctgtaa gctcatgtag gaaaagctga gctagattcc taagggcaga gatgtgctca 1080

catttctttg catccctagt tcccagcaca gtgcaaggcg ctgcaaacat ttgctgaacc 1140

cagggctctg tgtcttgact gtccagcaga ggccgctctg ggccggggct ctccggacct 1200

gagggtctag agaaggaagg ccaggggtg gccagtcac cgccgctggg cccgggtggg 1260

aggggtttgg cagcggcagg cgccgctggc gcggcgagg cgaggcggc cccggg 1316

<210> 41

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary synthetic barcode D

<400> 41

tcgtgggt 8

<210> 42

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 3xFLAG tag sequence

<400> 42

ggatcccggtg ctgactacaa agaccatgac ggtgattata aagatcatga catcgactac 60
aaggatgacg atgacaag 78

<210> 43

<211> 2208

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary AAV Anc80 Capsid DNA Sequence

<400> 43

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcgccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360

gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gaccggtaga gcaatcacc caggaaccag actcctcttc gggcatcggc 480
aagaaaggcc agcagccccg gaagaagaga ctcaactttg ggcagacagg cgactcagag 540
tcagtgcccg acctcaacc actcggagaa cccccgcag cccctctgg tgtgggatct 600
aataaatgg cagcaggcgg tggcgctcca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660
gtgggtaacg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac 720
accaccagca cccgaacctg ggccctcccc acctacaaca accacctcta caagcaaata 780

tccagccaat cgggagcaag caccaacgac aacacctact tcggctacag cccccctgg 840
gggtattttg acttaacag attccactgc cacttctcac cacgtgactg gcagcgactc 900
atcaacaaca actggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccag 960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcacc acgaccatcg ccaataacct taccagcacg 1020
gttcaggctt ttacggactc ggaataccag ctcccgtacg tcctcggctc tgcgcaccag 1080
ggctgcctgc ctccgttccc ggcggacgtc ttcattgatt ctcagtacgg gtacctgact 1140

ctgaacaatg gcagtcaggc cgtgggccgt tcctccttct actgcctgga gtactttcct 1200

tctcaaatgc tgagaacggg caacaacttt gagttcagct acacgtttga ggacgtgcct 1260

tttcacagca gctacgcgca cagccaaagc ctggaccggc tgatgaaccc cctcatcgac 1320

cagtacctgt actacctgtc tcggactcag accacgagtg gtaccgcagg aaatcggacg 1380

ttgcaatfff ctcaggccgg gcctagtagc atggcgaatc aggccaaaaa ctggctaccc 1440

gggccctgct accggcagca acgcgtctcc aagacagcga atcaaaataa caacagcaac 1500

tttgcctgga ccggtgccac caagtatcat ctgaatggca gagactctct ggtaaatccc 1560

ggtcccgcta tggcaaccca caaggacgac gaagacaaat tttttccgat gagcggagtc 1620

ttaatatttg ggaacacggg agctggaaat agcaacgtgg accttgacaa cgttatgata 1680

accagtgagg aagaaattaa aaccaccaac ccagtggcca cagaacagta cggcacggtg 1740

gccactaacc tgcaatcgtc aaacaccgct cctgctacag ggaccgtcaa cagtcaagga 1800

gccttacctg gcatggctctg gcagaaccgg gacgtgtacc tgcagggtcc tatctgggcc 1860

aagattcttc acacggacgg acactttcat cctcgcgcgc tgatgggagg ctttggactg 1920

aaacaccgcg ctctcagat cctgattaag aatacacctg tteccgcgaa tctccaact 1980

accttcagtc cagctaagtt tgcgtcgttc atcacgcagt acagcaccgg acaggtcagc 2040

gtggaaattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaaccc agagattcaa 2100

tacacttcca actacaacaa atctacaaat gtggactttg ctggtgacac aaatggcgtt 2160

tattctgagc ctgcgcccat cggcacccgt tacctaccc gtaatctg 2208

<210> 44

<211> 736

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary AAV Anc80 Capsid Amino Acid Sequence

<400> 44

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser

1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro

35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro

50						55						60					
Val	Asn	Ala	Ala	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Glu	His	Asp	Lys	Ala	Tyr	Asp		
65						70						75					
Gln	Gln	Leu	Lys	Ala	Gly	Asp	Asn	Pro	Tyr	Leu	Arg	Tyr	Asn	His	Ala		
					85						90						
Asp	Ala	Glu	Phe	Gln	Glu	Arg	Leu	Gln	Glu	Asp	Thr	Ser	Phe	Gly	Gly		
					100						105						
Asn	Leu	Gly	Arg	Ala	Val	Phe	Gln	Ala	Lys	Lys	Arg	Val	Leu	Glu	Pro		
					115						120						
Leu	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Gly	Ala	Lys	Thr	Ala	Pro	Gly	Lys	Lys	Arg		
					130						135						
Pro	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Glu	Pro	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly	Ile	Gly		
					145						155						
Lys	Lys	Gly	Gln	Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	Thr		
					165						170						
Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro		
					180						185						
Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Val	Gly	Ser	Asn	Thr	Met	Ala	Ala	Gly	Gly	Gly		
					195						200						
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ala		
					210						215						
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile		
225						230						235					
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu		
					245						250						
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Gln	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Asn	Asp	Asn	Thr		
					260						265						
Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe		
					275						280						
His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn		
					290						295						
										300							

Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
 305 310 315 320
 Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn
 325 330 335
 Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro

 340 345 350
 Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
 355 360 365
 Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
 370 375 380
 Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
 385 390 395 400
 Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Thr Phe

 405 410 415
 Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
 420 425 430
 Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg
 435 440 445
 Thr Gln Thr Thr Ser Gly Thr Ala Gly Asn Arg Thr Leu Gln Phe Ser
 450 455 460
 Gln Ala Gly Pro Ser Ser Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro

 465 470 475 480
 Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Asn Gln Asn
 485 490 495
 Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn
 500 505 510
 Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Thr His Lys
 515 520 525
 Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly

 530 535 540
 Lys Gln Gly Ala Gly Asn Ser Asn Val Asp Leu Asp Asn Val Met Ile

545 550 555 560
 Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
 565 570 575
 Tyr Gly Thr Val Ala Thr Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Ala
 580 585 590
 Thr Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln

 595 600 605
 Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
 610 615 620
 Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
 625 630 635 640
 Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
 645 650 655
 Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr

 660 665 670
 Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
 675 680 685
 Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
 690 695 700
 Tyr Asn Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asp Thr Asn Gly Val
 705 710 715 720
 Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

 725 730 735

<210> 45

<211> 2989

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary construct sequence

<400> 45

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttgggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	120
gccaaactcca tcactagggg ttctttgtc gacgcggccg cacgcgtgac attgattatt	180

gactagttat taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt 240
 ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc gcctggctga ccgccaacg acccccgccc 300

attgacgtca ataatgacgt atgttcccat agtaacgcca atagggactt tccattgacg 360
 tcaatgggtg gactatttac ggtaactgc ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat 420
 gccaaagtac cccctattg acgtcaatga cggtaaatgg ccgcctggc attatgccca 480
 gtacatgacc ttatgggact ttctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat 540
 taccatgggt cgaggtgagc cccacgttct gcttactct ccccatctcc ccccccctcc 600
 ccccccaat ttgtattta tttatTTTT aattattttg tgcagcgatg ggggcggggg 660
 gggggggggg gcgcgcgcca ggcggggcgg gcggggcgga ggggcggggc ggggcgaggc 720

ggagaggtgc ggcggcagcc aatcagagcg gcgcgctccg aaagtttct tttatggcga 780
 ggcggcgggc ggcggggccc tataaaaagc gaagcgcgcg gcggcgggga gtcgctgctg 840
 tgcttccgcc ccgtgccccg ctccgcgcg cctcgcgccg cccgccccgg ctctgactga 900
 ccgcgttact cccacaggtg agcggggcgg acggcccttc tcctccgggc tgtaattagc 960
 gcttggttta atgacggctc gtttctttt tgtggctgcg tgaaagcctt aaagggtcc 1020
 gggagggccc ttigtgcggg ggggagcggc tcgggggggtg cgtgcgtgtg tgtgtgcgtg 1080
 gggagcgccg cgtgcggccc gcgctgcccg gcggctgtga gcgctgcggg cgcggcgccg 1140

ggctttgtgc gctccgctg tgcgcgaggg gagcgcgcc gggggcggtg ccccgcggtg 1200
 cgggggggct gcgaggggaa caaaggctgc gtgcgggggtg tgtgcgtggg ggggtgagca 1260
 gggggtgtgg gcgcggcggt cgggctgtaa cccccctg cccccctc cccgagttgc 1320
 tgagcacggc ccggcttcgg gtgcggggct ccgtgcgggg cgtggcgcg ggctcgccgt 1380
 gccggcgggg ggggtggcgg aggtgggggt gccgggcggg gcggggccgc ctggggccgg 1440
 ggagggtcgc ggggaggggc gcggcgccc ccggagcgcc ggcggtgtc gaggcgggc 1500
 gagccgcagc cattgccttt tatggtaatc gtgcgagagg gcgcaggac ttcctttgtc 1560

ccaaatctgt gcggagccga aatctgggag gcgcccgcc accccctcta gcgggcggcg 1620
 ggcaagcgg tgcggcgccg gcaggaagga aatggcggg gagggccttc gtgcgtcgcc 1680
 gcgcccgct ccccttctc ctctccagc tcggggctgt ccgcggggg acggctgcct 1740
 tcggggggga cggggcaggg cggggttcgg ctctggcgt gtgaccggcg gctctagagc 1800
 ctctgctaac catgttcatg cttcttctt tttctacag ctctgggca acgtgctggt 1860
 tattgtgacc ggtgccacca tggattgggg cacgctgcag acgatcctgg ggggtgtgaa 1920

caaacactcc accagcattg gaaagatctg gctcacgctc ctcttcattt ttgcattat 1980

gatcctcggt gtggctgcaa aggaggtgtg gggagatgag caggccgact ttgtctgcaa 2040

cacctgcag ccaggtgca agaacgtgtg ctacgatcac tacttcccca tetcccacat 2100

ccggctatgg gccctgcagc tgatcttctg gtccacgcca gcgctcctag tggccatgca 2160

cgtggcctac cggagacatg agaagaagag gaagttcatc aagggggaga taaagagtga 2220

atttaaggac atcgaggaga tcaaaaccca gaaggtccgc atcgaaggct ccctgtggtg 2280

gacctacaca agcagcatct tcttcgggt catcttcgaa gccgccttca tgtacgtctt 2340

ctatgtcatg tacgacggct tctccatgca gcggtggtg aagtgaacg cctggccttg 2400

tcccaacact gtggactgct ttgtgtcccg gccacaggag aagactgtct tcacagtgtt 2460

catgattgca gtgtctgaa ttgtcatcct gctgaatgtc actgaattgt gttatttgct 2520

aattagatat tgttctggga agtcaaaaaa gccagtttaa gagctcgtg atcagcctcg 2580

actgtgcctt ctagtgtcca gccatctgtt gtttgccct ccccgctgcc ttccttgacc 2640

ctggaagggt ccactccac tgtcctttcc taataaaatg aggaaattgc atcgattgt 2700

ctgagtaggt gtcattctat tctgggggt ggggtgggc aggacagcaa gggggaggat 2760

tgggaagaca atagcaggca tgctgggat gcggtgggt ctatggaagc ttgaattcag 2820

ctgacgtgcc tcggaccgcc taggaggaac ccctagtgt ggagtggcc actccctctc 2880

tgcgcgtcgc ctgcctact gaggccgggc gaccaaaggc cgcccgacgc cgggctttg 2940

cccggcggcg ctcatgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaa 2989

<210> 46

<211> 4421

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary construct sequence

<400> 46

ttggcactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgccgggc aaagccggg 60

cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120

gccaactcca tctactagggg ttctttgtc gacgcggcgc cagcgtgac attgattatt 180

gactagttat taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt 240

ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc gcctggctga ccgccaacg acccccgccc 300

attgacgtca ataatacgt atgttcccat agtaacgcca atagggaatt tccattgacg 360

tcaatgggtg gactatttac ggtaaaactgc ccacttgga gtacatcaag tgtatcatat 420

gccaagtacg cccctattg acgtcaatga cggtaaatgg cccgcctggc attatgcca 480
 glacatgacc ttatgggact ttctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat 540
 taccatgggt cgaggtgagc cccacgttct gcttactct ccccatctcc ccccccctcc 600

cacccccaat ttigtattta tttatTTTT aattattttg tgcagcgaatg ggggcggggg 660
 gggggggggg gcgcgcgcca ggccggggcg ggccggggcg ggggcggggc ggggcgaggc 720
 ggagagggtgc ggccggcagcc aatcagagcg gcgcgctccg aaagtttcct ttatggcgga 780
 ggccggcgcg gcggcgccc tataaaaagc gaagcgcgcg gcggcgggga gtcgctgcgt 840
 tgccttcgcc ccgtgcccc ctccgcgccc cctcgcccg cccgccccgg ctctgactga 900
 ccgcgttact cccacaggtg agcggggggg acggcccttc tcctccgggc tgtaattagc 960
 gcttggttta atgacggctc gtttctttt tgtggctgcg tgaaagcctt aaagggtccc 1020

gggaggggccc ttgtgcggg ggggagcggc tcgggggggtg cgtgcgtgtg tgtgtcgtg 1080
 gggagcgccg cgtgcggccc gcgctcccc gcggctgtga gcgctgcggg cgcggcgcg 1140
 ggctttgtgc gtcgcgctg tgcgcgaggg gagcgcgcc gggggcggtg ccccgcggtg 1200
 cgggggggct gcgagggaa caaaggctgc gtgcgggggtg tgtgcgtggg ggggtgagca 1260
 ggggggtgtg gcgcggcggt cgggctgtaa cccccctg cccccctc cccgattgc 1320
 tgagcacggc ccggcttcgg gtgcggggct ccgtgcgggg cgtggcgcg ggctcgcgt 1380
 gccggcgggg gggtagcggc aggtgggggt gccggcgggg gcggggccgc ctggggccgg 1440

ggagggtcgc ggggaggggc gcgcggccc ccggagcgcc ggccgctgtc gaggcgcggc 1500
 gagccgagc cattgccttt tatgtaatc gtgcgagagg gcgcaggagc ttctttgtc 1560
 ccaaattctg gcggagccga aatctgggag gcgcgcgcg acccctcta gcggcgcgcg 1620
 ggcaagcgg tcgcgcgcg gcaggaagga aatggcggg gagggccttc gtgcgtcgc 1680
 gcgcgcggt ccccttctc ctctccagc tcggggtgt ccgcgggggg acggctgcct 1740
 tcggggggga cggggcaggg cggggttcgg ctctggcgt gtgaccggcg gctctagagc 1800
 ctctgtaac catgttcag cttcttctt ttctctacag ctctgggca acgtgtggt 1860

tatttgacc ggtgccacca tggattgggg cacgtgcag acgatcctgg ggggtgtgaa 1920
 caaacctcc accagcattg gaaagatctg gtcaccgtc ctcttcattt ttgcattat 1980
 gatcctggt gtggctgcaa aggaggtgt gggagatgag caggccgact ttgtctgcaa 2040
 caccctgcag ccaggctgca agaactgtg ctacgatcac tacttccca tctcccat 2100
 ccggctatgg gccctgcagc tgatcttcgt gtccacgcca gcgtcctag tggccatgca 2160
 cgtggcctac cggagacatg agaagaagag gaagttcatc aagggggaga taaagagtga 2220

atttaaggac atcgaggaga tcaaaaccca gaaggtccgc atcgaaggct ccctgtggtg 2280

 gacctacaca agcagcatct tcttcgggt catcttcgaa gccgccttca tgtacgtctt 2340
 ctatgtcatg tacgacggct tctccatgca gcggctgggtg aagtgcaacg cctggccttg 2400
 tcccaacact gtggactgct ttgtgtcccg gcccacggag aagactgtct tcacagtgtt 2460
 catgattgca gtgtctggaa ttgtcatcct gctgaatgtc actgaattgt gttatttgct 2520
 aattagatat tgttctggga agtcaaaaaa gccagtttaa gagctccgca ttgccagtt 2580
 gttagattaa gaaatagaca gcatgagagg gatgaggcaa cccgtgctca gctgtcaagg 2640
 ctgagtcgct agcatttccc aacacaaaga ttctgacctt aatgcaacc atttgaaacc 2700

 cctgtaggcc tcaggtgaaa ctccagatgc cacaatggag cctctgctcc cctaaagcct 2760
 caaaacaaag gcctaattct atgcctgtct taattttctt tcacttaagt tagttccact 2820
 gagacccag gctgttaggg gttattgggtg taaggctactt tcataattta aacagaggat 2880
 atcggcattt gtttctttct ctgaggacaa gaaaaaaaag ccaggttcca cagaggacac 2940
 agagaagggt tgggtgtcct cctgggggtt tttttgcaa ctttccccac gttaaagggtg 3000
 aacattgggt ctttcatttg ctttggaggt ttaattctct aacagtggac aaagttacca 3060
 gtgccttaaa ctctgttaca ctttttgaa gtgaaaactt tgtagtatga taggttattt 3120

 tgatgtaaag atgttctgga taccattata tgttccccct gtttcagagg ctgagattgt 3180
 aatatgtaaa tggtagtca ttcgtacta tgatttaatt tgaaatatgg tcttttggtt 3240
 atgaatactt tgcagcacag ctgagaggct gtctgttgta ttcattgtgg tcatagcacc 3300
 taacaacatt gtagcctcaa tcgagtgaga cagactagaa gttcctagtg atggcttatg 3360
 atagcaaag gcctcatgtc aaatathtag atgtaatttt gtgtaagaaa tacagactgg 3420
 atgtaccacc aactactacc tgtaatgaca ggctgtcca acacatctcc cttttccatg 3480
 actgtggtag ccagcatcgg aaagaacgct gatttaaaga ggtcgcttgg gaattttatt 3540

 gacacagtac catttaatgg ggaggacaaa atggggcagg ggaggagaa gtttctgtcg 3600
 ttaaaaaacag atttggaag actggactct aaagtctgtt gattaaagat gagctttgtc 3660
 tacttcaaaa gtttgtttgc ttacccttc agcctccaat ttttaagtg aaaatatagc 3720
 taataacatg tgaagaaga agaagctaag gtttagataa atattgagca gatctatagg 3780
 aagattgaac ctgaatatg ccattatgct tgacatgggt tccaaaaaat ggtactccac 3840
 atatttcagt gagggtaagt attttctgt tgcaagaat agcattgtaa aagcattttg 3900
 taataataaa gaatagcttt aatgatatgc ttgtaactaa aataattttg taatgtatca 3960

aatacattta aaacattaaa atataatctc tataataagc tgatcagcct cgactgtgcc 4020
 ttctagttag cagccatctg ttgtttgccc ctccccctg ccttccttga ccctggaagg 4080
 tgccactccc actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcat gtctgagtag 4140
 gtgtcattct attctggggg gtgggtggg gcaggacagc aagggggagg attgggaaga 4200
 caatagcagg catgctgggg atgcggtggg ctctatggaa gcttgaattc agctgacgtg 4260
 cctcgaccg cctaggagga acccctagt atggagtgg ccactccctc tctgcgcgt 4320
 cgctcgctca ctgaggccgg gcgaccaaag gtgccccgac gcccgggctt tgccccggcg 4380

gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca a 4421

<210> 47
 <211> 3938
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary construct sequence
 <400> 47

ttggccactc cctctctcg cgctcgctcg ctactgagg cgcggggc aaagccggg 60
 cgtcgggcga cctttggtc cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agaggagtg 120
 gccaaactca tcaactaggg ttctttgtc gacgcggcgc cacgcgtaag cttcggtgaa 180
 tttaaaacgt ttggtggcag tgggtcaagt agccaggcgg ctgcgctaga gtaccccgaa 240
 gggacatcgg cgacaccaca aacctcgcg tgccggctcg cccgcgcctt ttccccctc 300

cgcgcgcgcc cggccccact cgacccccgg gcggtgccat cggttccact tccccggcgc 360
 cccattcca gtccggagc tcggccgcag aaacgcccgc tcagaaggc ggcggccgc 420
 cccggccca aggacgtgtg ttggtccagc cccccgttc cccgagacc acgcggccgg 480
 gcaaccgctc tgggtctcgc ggtccctccc cgcgccaggt tcctggccgg gcagtccggg 540
 gccggcgggc tcacctgctt ggggaggaag cgcggcgggg cggggcggg ggtctcggcg 600
 ttgggtctc tgcgtgggg ctctgcgt cctaggcggg tcctgggcgg ggcgcgcgcg 660
 aggggctcgg agtcggggag aggagcgcg gggcgctgcg gggccgaac acctgtctc 720

cgccgtggcg ctttttaacc gcaccccaca cccgcctct tcctcgag actgggaaag 780
 ttacggaggg ggcggcgccg cgggcggagc gcggcgcc tctgggtct cagagcttc 840
 cgggtccgcg aacccccgac cggccccgaa agccccgaac ccccaagtc ccttcgagg 900
 tccgatctc ctagtctct ttgagcccca tgagtcccc aagtcccc agcgccctga 960
 gtctccccg gttacccga gcgcgcctc cccagcccc ttggcgccc ggtgaagcg 1020
 ggggcggctg agagtcggga cccccagga agcgcgccc cagacccgg ctccgcgt 1080

gtgccgtggg cggggttcag ggatggctgt ggtcgtttgc ctctgtactc cgcatagtgc 1140

gagaggactt ggcatttatg agcgtttctt taatttttta ttgttagaga aacaggcatt 1200

cctccaagga ctgaagatct gttcagatcg cggaggtctgc gggggcccgc gaggtctctg 1260

caggggggacc taggctgggt ggcggggcag tgcctctctg aatgggggtt aacggtggcc 1320

gaggaggggg cggcgtggt gccggcgaag tccccgttc tttctccct caaaatctca 1380

ccaatccgaa cgaacgcctt ctgcaatttc cgattttatt caattacttt caacaatgtg 1440

ccaaggacta aggttggggg cgggtgggaga gacaagcctc gtttttgcca tggccggcag 1500

gggggtcccg ccatctgcgg aggggtgcccc ccgcggcccc cggcccagcc aacttcctcc 1560

tcttttcgca aciggggaac tgcaaggagg tgactccttt cggggtgagg aggcccagac 1620

ttttcagaaa ggaagaggg caggtaaaac ctgccaagcc ctttctgct cgatgcacac 1680

agcacgaaag ggggaaactg ataggattct gcggaagctt ggcatccgg tactgttggt 1740

aaagccacca gaaaccgcc cagagtagaa gaccggtggc caccatggat tggggcacgc 1800

tgcagacgat cctggggggg gtgaacaaac actccaccag cattggaaag atctggctca 1860

ccgtctctt catttttcgc attatgatcc tcgttgtggc tgcaaaggag gtgtggggag 1920

atgagcaggc cgactttgtc tgcaacaccc tgcagccagg ctgcaagaac gtgtgctacg 1980

atcactactt ccccatctcc cacatccggc tatgggccct gcagctgac ttcgtgtcca 2040

cgccagcgct cctagtggcc atgcacgtgg cctaccggag acatgagaag aagaggaagt 2100

tcatcaaggg ggagataaag agtgaattta aggacatcga ggagatcaa acccagaagg 2160

tccgcatcga aggtccctg tgggtggacct acacaagcag catcttcttc cgggtcatct 2220

tgaagccgc cticatgtac gtcttctatg tcatgtacga cggcttctcc atgcagcggc 2280

tggtagaagt caacgcctgg cctgttccca aactgtgga ctgctttgtg tcccggccca 2340

cggagaagac tgtcttcaca gtgttcatga ttgcagtgtc tggaatttgc atcctgctga 2400

atgtcactga attgtttat ttgctaatta gatattgttc tgggaagtca aaaaagccag 2460

tttaagact cgtgatcag cctcgactgt gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg 2520

cccccccc gtgccttctt tgacctgga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata 2580

aatgaggaa attgcatcgc attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtgggt 2640

ggggcaggac agcaaggggg aggatggga agacaatagc aggcattctg gggatgcggt 2700

gggtctatg gaagcttgaa ttccttcttc tggagtcttt tctggaataa ttctgggagt 2760

gggtcagcc tgcgggagag taacattttt ataacttgat agatgtagct gagatgcctc 2820

ccagagggga gacccgcctc tcctccggca gctgtgcacg taggcttggt cccagcagcc 2880
 tggccagggt ggtccacctg gtgtttctca tcttctttcc ccggagcgct gactcctgcg 2940
 cgtcctcttg gaagactctt gacaggacgg gtgttttatg ggtgtgattc agtgtcctct 3000
 tgcacagttt caatgtgggt gtgttcaatc aaccttgta gcgttagcaa aatttgctca 3060
 agtcattccg caggaatgtc tgtgtcttgc ttccaagaaa gcttgaagt gccggcaaca 3120
 ggccaagcag ctcaaaacc tgaccacaag cctgtgagta attgtggggc agcacttagc 3180
 agtcttttat tticgactta ttaaagtctc atcttggcct caccttctcc ctggaagggtg 3240

gcgtgggtgg gaaccactgg gtcagatctt ttccaccctt gccgtggagc cagtttctctg 3300
 ttgcatgtgg gggaagcaac atgtggtgaa gattatagaa aacgaaaaca tgtgggtaca 3360
 gtagtgataa gtggaggga caaactcata attccaacta gtttctcatg agagactcat 3420
 gaatcattgt ggtagtcttc aatataaact taatctaggc cggatgtggt ggctcacacc 3480
 tgtaatctca gcaactctggg tggatcactt gaggtcagga gtttgagacc agtctgacca 3540
 acatggagaa accccatcgc tactaaaaat acaaaattat ccagatgtgg tggtcacac 3600
 ctgtaatccc agcactttgg gaggtgagg cgggtggatc acttgaggtc aggagttaga 3660

gaccagcctg accaacaagg agaaactgtg tctctactaa aaatacaaaa ttagctgggc 3720
 gtggtgacgc atgcctgtaa tcccagctat ttggaggccg aagcaggagc tgacgtgcct 3780
 cggaccgcct aggaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgtcgc 3840
 tcgctcactg aggccggggc accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc 3900
 tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga gtggccaa 3938

<210> 48
 <211> 3916
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary construct sequence
 <400> 48

ttggccactc ccctctcgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60

cgtcgggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agaggagtg 120
 gccaaactca tcaactagggg ttccctttgc gacgcggccg cacgcgtaag cttcggtgaa 180
 tttaaaacgt ttggtggcag tgggtcaagt agccaggcgg ctgcgctaga gtaccccgaa 240
 gggacatcgg cgacaccaca aacctcgcgc tggcggctcg cccgcgcctt ttcccccctc 300
 cgcgcgcgcc cggccccact cgcaccccg gcggtgccat cggttccact tccccggccg 360
 cccattcca gtcgggagc tcggccgcag aaacggccgc tccagaaggc ggcccccgcc 420

ccccggccca aggacgtgtg ttggtccagc cccccggttc cccgagaccc acgcggccgg 480

gcaaccgctc tgggtctcgc ggtccctccc cgcgccaggt tcctggccgg gcagtcgggg 540

gccggcgggc tcacctgcgt cgggaggaag cgcggcgggg ccggggcggg ggtctcggcg 600

ttggggcttc tgcgctgggg ctcttcgct cctaggcggg tcctgggccg ggcgccgccg 660

aggggctccg agtcggggag aggagcgcgc gggcgctcgc gggccgcaac acctgtctcc 720

cgccgtggcg ctttttaacc gcaccccaca cccgcctct tccctcggag actgggaaag 780

ttacggaggg ggcgccgccg cgggaggagc gcgccggcc tctgggtcct cagagcttcc 840

cgggtccgcg aacccccgac cgccccgaa agccccgaac ccccaagtc cccttcgagg 900

tcccgatctc ctagttcctt tgagcccca tgagtcccc aagtgcctcc agcgccctga 960

gtctccccg gttacccga gcgccgctc cccagcccc ttggcggccc gggatgaagcg 1020

ggggcggctg agagtcggga cccccagga agcggcgccc cagaccccg ctccggcgct 1080

gtgccgtggg cggggttcag ggatggctgt ggtcgttgc ctctgtact cgcatagtgc 1140

gagaggactt ggcatattat agcgttctt taattttta ttgttagaga aacaggcatt 1200

cctccaagga ctgaagatct gttcgagtcg cggaggtgc gcgggcccgc gaggtctcgc 1260

cagggggacc taggctgggt ggcggggcag tgccctctgg aatgggggtt aacggtggcc 1320

gaggaggggg cgcgctggt gccggcgaag tccccgttc tttctccct caaatctca 1380

ccaatccgaa cgaacgcctt ctgcaatttc cgattttatt caattacttt caacaatgtg 1440

ccaaggacta aggttggggg cgggtgggaga gacaagctc gtttttgcca tggccggcag 1500

gggggtcccc ccactcgcgg aggggtgcccc ccgcggcccc cggcccagcc aacttcctcc 1560

tcttttcgca actggggaac tgcaaggagg tgactccttt cggggtgagg agggccagac 1620

ttttcagaaa ggaaagaggg caggtaaaac ctgccaagcc ccttcctgct cgatgcacac 1680

agcacgaaag ggggaaactg ataggattct gcggaagctt ggcatcccg tactgttgg 1740

aaagccacca gcaaaccgcc cagagtagaa gaccggtggc caccatggat tggggcacgc 1800

tgagacgat cctggggggt gtgaacaaac actccaccag catttgaaag atctggctca 1860

ccgtctctt catTTTTgc attatgatcc tcgtttggc tgcaaaggag gtgtggggag 1920

atgagcaggc cgactttgtc tgcaacacc tgagccagg ctgcaagaac gtgtgctacg 1980

atcactactt cccatctcc cacatccgc tatgggccct gcagctgac ttcgtgtcca 2040

cgccagcgct cctagtggcc atgcacgtgg cctaccggag acatgagaag aagaggaagt 2100

tcatcaaggg ggagataaag agtgaattta aggacatcga ggagatcaa acccagaagg 2160

tccgcatcga aggcctccctg tggtaggacct acacaagcag catcttcttc cgggtcatct	2220
tcgaagccgc ctcatgtac gtcttctatg tcatgtacga cggcttctcc atgcagcggc	2280
tggtagagt caacgcctgg ccttgtecca aactgtgga ctgctttgtg tcccggccca	2340
cggagaagac tgccttcaca gtgttcacga ttgcagtgc tggaaattgc atcctgctga	2400
atgtcactga attgtgttat ttgctaatta gatattgttc tgggaagtca aaaaagccag	2460
tttaagagct cgtgatcag cctcgactgt gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg	2520
ccccccccc gtgccttctt tgacctgga aggtgccact cccactgtcc ttccctaata	2580
aaataggaa attgcatgc attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggt	2640
ggggcaggac agcaaggggg aggattggga agacaatagc aggcatgctg gggatgcggt	2700
gggctctatg gaagcttgaa ttccctgtaa agccaattcc aaccacttg taattaagag	2760
aaaatccac ggttctaat tgaaagtcct ttgttctatt tcttgggtat ttgtgtttta	2820
ggccttattt ttagatgcat cattaaagat ttttaaagtc ctttcaggca tcaggactga	2880
tgatgctgaa tgatggaggg ttgtggataa gttttttgt tttttttta accaggttaa	2940
aggcttctct gttatcttac tatgcttaat taagagctgt atttcttaat atcattggtg	3000
cctgattaga tttaactttt agatacagtc tgtaagattt ttgaaccaga aaaacctaaa	3060
taacttatga ctgttagcag tcatattcta gaagaagcaa atgtactgaa ttcttatgta	3120
cctaggattt taaggagta catacaaatc ttctctcagt agcaggtact ttatttttat	3180
aacacacaca tttaagctga gttaaatatg cagaactggg tgtacttctt tggcaggaaa	3240
agggaagctt aggatatctt gtgaccaact acctcttct tctcaaataa ctggcaaata	3300
acttcaggaa aatccagtta tgttgtgtca tattgcaccc cctaggaagt actggattct	3360
tagtcttgag tgacttttaa ataaagctac ctttttctct ttcttacatc gcaagatctt	3420
caaatgtacc attcccgcac agagagtcca aggtaaaagg actgaaacca aactttgttt	3480
ttgtaagtat tttagtcagt gcaatgagtt cagagaccag gaggttaatg attgtgaagt	3540
cttgtcaaca gcaacacctg gtatgacctg tggtagcttag atgttcagaa accccaaggt	3600
taaaatgtcc ctgaccacat atcaggcaaa aggaatgtaa ggaaaaccaa cttaatcctt	3660
ttgtcaagaa gtataaatga tgtatcttct caatcgggtt gcattgactt ttgggtccaa	3720
atagcttgtg tccacaggca tcttcagctg acgtgcctcg gaccgcctag gaggaacccc	3780
tagtgatgga gttggccact ccctctctgc gcgctcgtc gctcactgag gccgggcgac	3840
caaaggtcgc ccgacgcccc ggctttgccc gggcggcctc agtgagcgag cgagcgcgca	3900
gagagggagt ggccaa	3916

<210> 49

<211> 2894

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary construct sequence

<400> 49

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	120
gccaaactcca tcaactagggg ttctttgtc gacgcggccg cacgcgtaag cttcggtgaa	180
tttaaaacgt ttggtggcag tgggtcaagt agccaggcgg ctgcgctaga gtaccccgaa	240
gggacatcgg cgacaccaca aacctcgcg cgcggtctcg cccgcgcctt tttccctcc	300
cgcgcgcgcc cgccccact cgcaccccg gcggtgccat cgcgtccact tccccggccg	360
ccccattcca gctccggagc tcggccgcag aaacgcccgc tccagaaggc ggcccccgcc	420
ccccggccca aggacgtgtg ttggtccagc cccccgttc cccgagacc acgcggccgg	480
gcaaccgctc tgggtctcgc ggtccctccc cgcgccaggt tcctggccgg gcagtccggg	540
gccggcgggc tcacctgctg cgggaggaag cgcggcgggg ccggggcggg ggtctcggcg	600
ttggggtctc tgcgtgggg ctctgcgct cctaggcggg tcctgggccg ggcgcccgccg	660
aggggctccg agtcggggag aggagcgcg cgcgctgcg gggccgcaac acctgtctcc	720
cgccgtggcg ccttttaacc gcacccaca cccgcctct tcctcggag actgggaaag	780
ttacggaggg ggcggcgccg cgggcggagc gcgccggcc tctgggtcct cagagcttcc	840
cgggtcccg aacccccgac cgccccgaa agccccgaac ccccaagtc cccttcgagg	900
tccgatctc ctagtctctt tgagcccca tgagttcccc aagtgcccc agcgccctga	960
gttcccccg gttacccga gcgcgcctc cccagcccc ttggcgccc gggatgaagcg	1020
ggggcggtg agagtggga cccccagga agcgcgccc cagacccgg ctccggcgt	1080
gtgccgtggg cggggttcag ggatggctgt ggtcgttgc ctctgtact cgcatagtgc	1140
gagaggactt ggcatttatg agcgttctt taattttta ttgttagaga aacaggcatt	1200
cctccaagga ctgaagatct gttcgagtcg cggaggctgc gcgggcccgc gaggtctcgc	1260
cagggggacc taggtgggt ggcggggcag tgccctctgg aatgggggtt aacggtggcc	1320
gaggaggggg cgccgtggt gccggcgaag tccccgttc ttttccct caaaatctca	1380
ccaatccgaa cgaacgcctt ctgaatttc cgattttatt caattacttt caacaatgtg	1440
ccaaggacta aggttggggg cggtgggaga gacaagctc gtttttgcca tggccggcag	1500
gggggtcccc ccatctgcgg agggtgcccc ccgcggcccc cggccagcc aacttctcc	1560

tccttttcgca actggggaac tgcaaggagg tgactccttt cggggtgagg aggcccagac	1620
ttttcagaaa ggaaagaggg caggtaaaac ctgccaagcc ccttcctgct cgatgcacac	1680
agcacgaaag ggggaaactg atagattctt gcggaagctt ggcatccgg tactgttgg	1740
aaagccacca gcaaaccgcc cagagtagaa gaccggtggc caccatggat tggggcacgc	1800
tcgagacgat cctgggggggt gtgaacaaac atccaccag cattggaaag atctggctca	1860
ccgtcctctt catTTTTgc attatgatcc tcgtttggc tgcaaaggag gtgtggggag	1920
atgagcaggc cgactttgtc tgcaacacc tgagccagg ctgcaagaac gtgtgctacg	1980
atcactactt ccccatctcc cacatccggc tatgggcct gcagctgac ttcgtgtcca	2040
cgccagcgt cctagtggcc atgcacgtgg cctaccggag acatgagaag aagaggaagt	2100
tcatcaaggg ggagataaag agtgaattta aggacatcga ggagatcaa acccagaagg	2160
tccgcatcga aggtccctg tgggtggacct acacaagcag catcttcttc cgggtcatct	2220
tcgaagccgc ctcatgtac gtcttctatg tcatgtacga cggttctcc atgcagcggc	2280
tggatgaagt caacgcctgg cctgttcca aactgtgga ctgctttgtg tcccggcca	2340
cgagaagac tgtcttcaca gtgttcatga ttgcagtgtc tggaatttgc atcctgctga	2400
atgtcactga attgtgttat ttgctaatta gatattgttc tgggaagtca aaaaagccag	2460
tttaagagct cgtgatcag cctcgactgt gccttctagt tgccagccat ctgtttttg	2520
ccccccccc gtgccttctt tgacctgga aggtgccact cccactgtcc ttctctaata	2580
aatgaggaa attgcatcgc attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtgggt	2640
ggggcaggac agcaaggggg aggatggga agacaatagc aggcagtctg gggatgcgt	2700
gggtctatg gaagcttgaa ttacgtgac gtgcctcgga ccgctagga ggaacccta	2760
gtgatggagt tgccactcc ctctctgcgc gctcgtcgc tcatgaggc cgggcgacca	2820
aaggtcggc gacgcccggg ctttccccgg gcggcctcag tgagcgagc agcgcgaga	2880
gaggagtg ccaa	2894
<210> 50	
<211> 2987	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary construct sequence	
<400> 50	
ttggccactc cctctctgcg cgtcgtcgc ctactgagg ccgccgggc aaagccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agaggagtg	120

gccaactcca tcactagggg ttcctttgtc gacgcggccg cacgcgtgac attgattatt 180

gactagttaa taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt 240

ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc gcctggetga ccgccaacg acccccgccc 300

attgacgtca ataatacgt atgttcccat agtaacgcca atagggactt tccattgacg 360

tcaatgggtg gactatttac ggtaaaactgc ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat 420

gccaagtacg cccctattg acgtcaatga cggtaaatgg cccgcctggc attatgccc 480

gtacatgacc ttatgggact ttcctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat 540

tacatgggt cgaggtgagc cccacgttct gcttactct ccccatctcc ccccccctcc 600

cacccccaat ttigtattta tttatTTTT aattattttg tgcagcgatg ggggcggggg 660

gggggggggc gcgcgccagg cggggcgggg cggggcgagg ggcggggcgg ggcgaggcgg 720

agagggtcgg cggcagccaa tcagagcggc gcgctccgaa agtttcttt tatggcgagg 780

cggcgcggcg ggcggcccta taaaaagcga agcgcgcggc gggcgggagt cgtgcgttg 840

ccttcgccc gtgccccgt ccgcgccgc tcgcgccgc cggcccggt ctgactgacc 900

gcgttactcc cacaggtgag cgggcgggac ggcccttct ctcgggctg taattagcg 960

ttggtttaat gacggctcgt tcttttctg tggctgcgtg aaagcctta agggctccg 1020

gagggccctt tgtcggggg ggagcggctc ggggggtgcg tgcgtgtgtg tgtgcgtggg 1080

gagcgcccg tgcggccgc gctgccggc ggctgtgagc gctgcggcg cggcgcgggg 1140

ctttgtgcg tccgctgtg cgcgagggga gcgcggccg gggcggtgcc ccgcgtgcg 1200

ggggggctgc gagggaaca aaggctgcgt gcggggtgtg tgcgtgggg ggtgagcagg 1260

gggtgtgggc gcggcggtcg ggctgtaacc cccccctga cccccctcc cgagttgctg 1320

agcacggccc ggcttcgggt gcggggctcc gtgcggggcg tggcggggg ctcgccgtgc 1380

cgggcggggg gtggcgagc gtgggggtgc cgggcggggc ggggccgcct cgggcgggg 1440

agggctcggg ggaggggcgc ggcgccccc ggagcgccg cggctgtcga ggcgcggcga 1500

gccgcagcca ttgcctttta tggtaatcgt gcgagagggc gcagggactt cttttgtccc 1560

aaatctgtgc ggagccgaaa tctgggaggc gccgccgcac cccctctagc gggcgcgggg 1620

cgaagcgggt cggcgccggc aggaaggaat tggcgggga gggccttctg gcgtgccgc 1680

gccgccgtcc ctttctccct ctcagcctc ggggctgtcc gcggggggac ggctgccttc 1740

gggggggacg gggcaggcg gggttcggct tctggcgtgt gaccggcggc tctagacct 1800

ctgctaacca tgttcatgcc ttcttctttt tctacagct cctgggcaac gtgctggtta 1860

ttgtgaccgg tgccaccatg gattggggca cgctgcagac gatcctgggg ggtgtgaaca 1920
 aacactccac cagcattgga aagatctggc tcaccgtcct cttcattttt cgcattatga 1980
 tcctcgttgt ggctgcaaag gaggtgtggg gagatgagca ggccgacttt gtctgcaaca 2040
 ccctgcagcc aggctgcaag aacgtgtgct acgatcacta cttccccatc tcccacatcc 2100
 ggctatgggc cctgcagctg atcttcgtgt ccacgccagc gctcctagt gccatgcacg 2160
 tggcctaccg gagacatgag aagaagagga agttcatcaa gggggagata aagagtgaat 2220
 ttaaggacat cgaggagatc aaaaccaga aggtccgcat cgaaggctcc ctgtggtgga 2280

cctacacaag cagcatcttc ttccgggtca tcttgaagc cgccttcattg tacgtcttct 2340
 atgtcatgta cgacggcttc tccatgcagc ggctggtgaa gtgcaacgcc tggccttgct 2400
 ccaacactgt ggactgcttt gtgtcccggc ccacggagaa gactgtcttc acagtgttca 2460
 tgattgcagt gtctggaatt tgcacctgc tgaatgtcac tgaattgtgt tatttgctaa 2520
 ttagatattg ttctgggaag tcaaaaaagc cagtttaaga gctcgctgat cagcctcgac 2580
 tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttcccctcc cccgtgcctt ccttgaccct 2640
 ggaaggtgcc actcccactg tcctttctca ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct 2700

gagtaggtgt cattctattc tggggggtgg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg 2760
 ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct atggaagctt gaattcagct 2820
 gacgtgcctc ggaccgccta ggaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg 2880
 cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgcc gggtttgcc 2940
 cgggcggcct cagttagcga gcgagcgcg agagaggag tggccaa 2987

<210> 51

<211> 4419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary construct sequence

<400> 51

ttggccactc ccctctgctg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60

cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agaggagtg 120
 gccaaactca tcaactaggg ttcccttgct gacgcggccg cacgcgtgac attgattatt 180
 gactagttaa taatagtaat caattacggg gtcattagtt catagcccat atatggagtt 240
 ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc gcctggctga ccgccaacg acccccggcc 300
 attgacgtca ataatgacgt atgttcccat agtaaccca atagggactt tccattgacg 360
 tcaatgggtg gactatttac ggtaaactgc ccacttgga gtacatcaag tgtatcatat 420

gccaagtacg ccccttatg acgtcaatga cggtaaatgg cccgcctggc attatgcca 480

gtacatgacc ttatgggact ttctacttg gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat 540

tacatgggt cgaggtgagc cccacgttct gcttactct ccccatctcc ccccccctcc 600

caccccaat ttigtattta tttatTTTT aattattttg tgcagcgatg ggggcggggg 660

gggggggggc gcgcgccagg cggggcgggg cggggcgagg ggcggggcgg ggcgaggcgg 720

agagggtcgg cgccagccaa tcagagcggc gcgctccgaa agtttcttt tatggcgagg 780

cggcgcgggc ggcgcccta taaaagcga agcgcgggc gggcgggagt cgctgcgttg 840

ccttcgcccc gtgccccgt cgcgcggcc tcgcgcggc cgcggcggt ctgactgacc 900

gcgttactcc cacaggtag cgggcgggac ggcccttctc ctccgggctg taattagcgc 960

ttggtttaat gacggctcgt ttctttctg tgctgcgtg aaagccttaa agggctccgg 1020

gagggccctt tgtcggggg ggagcggtc ggggggtgcg tgcgtgtgtg tgtgcgtggg 1080

gagcgccgcg tgcggccgc gctgccggc ggctgtgagc gctgcgggcg cggcgcgggg 1140

ctttgtgcg tccgcgtgtg cgcgagggga gcgcggccgg gggcgggtgc ccgcgtgcg 1200

ggggggctgc gagggaaca aaggtgcgt gcgggtgtg tgcgtgggg ggtgagcagg 1260

gggtgtgggc gcggcggtc ggctgtaacc ccccttca cccctccc cgagttgctg 1320

agcacggccc ggcttcgggt gcggggctcc gtgcggggcg tggcgggg ctgcgcgtgc 1380

cggcggggg gtggcgag gtgggggtgc cggcggggc ggggccgcct cgggccgggg 1440

agggctcggg ggaggggcgc ggcggcccc ggagcgccgg cggtgtcga ggcgcggcga 1500

gccgcagcca ttgccttta tggtaatcgt gcgagaggc gcagggaatt cctttgtccc 1560

aaatctgtgc ggagccgaaa tctgggaggc gccgcgcac cccctctagc gggcgcgggg 1620

cgaagcgtg cggcgggc aggaaggaaa tggcgggga gggccttctg gcgtgcgcgc 1680

gccgcgtcc ccttctccct ctccagctc ggggtgtcc gggggggac ggctgccttc 1740

gggggggacg gggcagggcg gggttcggct tctggcgtg gaccggcggc tctagacct 1800

ctgtaacca tttcatgcc ttctttttt tctacagct cctgggcaac gtgtgtgta 1860

ttgtgaccgg tgccaccatg gattggggca cgtgcagac gatcctgggg ggtgtgaaca 1920

aacactccac cagcattgga aagatctggc tcaccgtct cttattttt cgcattatga 1980

tcctctgtgt ggctgcaaa gaggtgtgg gagatgagca ggccgacttt gtctgaaca 2040

ccctgcagcc aggtgcaag aacgtgtgt acgatcacta cttccccatc tcccacatcc 2100

ggctatgggc cctgcagctg atcttctgt ccacgccagc gctcctagt gccatgcacg 2160

tggcctaccg gagacatgag aagaagagga agttcatcaa gggggagata aagagtgaat	2220
ttaaggacat cgaggagatc aaaaccaga aggtccgcat cgaaggctcc ctgtggtgga	2280
cctacacaag cagcatcttc ttccgggtca tcttcgaagc cgccttcattg tacgtcttct	2340
atgtcatgta cgacggcttc tccatgcagc ggctggtgaa gtgcaacgcc tggccttgtc	2400
ccaacactgt ggactgcttt gtgtcccggc ccacggagaa gactgtcttc acagtgttca	2460
tgattgcagt gtctggaatt tgcattcctgc tgaatgtcac tgaattgtgt tatttgctaa	2520
ttagatattg ttctgggaag tcaaaaaagc cagtttaaga gctccgcatt gccagttgt	2580
tagattaaga aatagacagc atgagaggga tgaggcaacc cgtgctcagc tgtcaaggct	2640
cagtcgctag catttcccaa cacaagatt ctgacctaa atgcaacat ttgaaacccc	2700
tgtaggctc aggtgaaact ccagatgcca caatggagcc tctgctcccc taaagcctca	2760
aaacaaaggc ctaattctat gcctgtctta attttcttc acttaagtta gtccactga	2820
gacccacaggc tgtaggggt tattggtgta aggtactttc atattttaaa cagaggatat	2880
cggcatttgt ttctttctct gaggacaaga gaaaaagcc aggttccaca gaggacacag	2940
agaaggtttg ggtgtctcc tggggttctt ttgccaact ttccccacgt taaaggtgaa	3000
cattggttct ttcatctgt ttggaagttt taatctctaa cagtggacaa agttaccagt	3060
gccttaaaact ctgttacact ttttggaagt gaaaactttg tagtatgata ggttattttg	3120
atgtaaaagt gttctggata ccattatatg ttccccctgt ttcagaggct cagattgtaa	3180
tatgtaaatg gtatgtcatt cgctactatg atttaatttg aaatatggtc ttttggttat	3240
gaatactttg cagcacagct gagaggctgt ctgttgtatt cattgtggtc atagcaccta	3300
acaacattgt agcctcaatc gagttagaca gactagaagt tcctagtgat ggcttatgat	3360
agcaaatggc ctcatgtcaa atatttagat gtaattttgt gtaagaaata cagactggat	3420
gtaccaccaa ctactacctg taatgacagg cctgtccaac acatctccct tttccatgac	3480
tgtggtagcc agcatcgga agaacgctga tttaaagagg tcgcttgga attttattga	3540
cacagtacca tttaatgggg aggacaaaat ggggcagggg agggagaagt ttctgtcgtt	3600
aaaaacagat ttggaaagac tggactctaa agtctgttga ttaaagatga gctttgtcta	3660
cttcaaaagt ttgtttgctt accccttcag cctccaattt ttttaagtga aatatagcta	3720
ataacatgtg aaaagaatag aagctaaggt ttagataaat attgagcaga tctataggaa	3780
gattgaacct gaatattgcc attatgcttg acatggtttc caaaaaatgg tactccacat	3840
atttcagtga gggtaagtat tttcctgttg tcaagaatag cattgtaaaa gcattttgta	3900
ataataaaga atagctttta tgatatgctt gtaactaaaa taattttgta atgtatcaaa	3960
tacatttaaa acattaaaa ataactctta taataagctg atcagcctcg actgtgcctt	4020

ctagttgcc a gccatctgtt gtttccccct cccccgtgcc ttccttgacc ctggaaggtg 4080

ccactccac tgtcctttcc taataaaatg aggaaattgc atcgattgt ctgagtaggt 4140

gtcattctat tctggggggt ggggtggggc aggacagcaa gggggaggat tgggaagaca 4200

atagcaggca tgctggggat gcggtgggct ctatggaagc ttgaattcag ctgacgtgcc 4260

tcggaccgcc taggaggaac ccctagtgtat ggagttggcc actccctctc tgcgcgtcgc 4320

ctcgtcact gaggccgggc gaccaaaggt cggcgacgc ccgggctttg cccgggcggc 4380

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaa 4419

<210> 52

<211> 119

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 5' AAV ITR

<400> 52

ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcct 119

<210> 53

<211>

> 130

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 3' AAV ITR

<400> 53

aggaaccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcg ctcaactgagg 60

ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacggccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc 120

gagcgcgagc 130

<210> 54

<211> 7112

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Construct Sequence

<400> 54

cctgcaggca gctgcgcgt cgctcgtca ctgaggccgc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgagagagg gaggggccaa ctccatcact 120

aggggttcct gcggccgcac gcgtggtaag aaacttgccc gagtttacac agctagtaaa 180
 tggttgcatt agtcaggaca gctagcctat attacaataa caaccctctc aaatcctaata 240
 ggcttaaaac aacagaggtt taatttatac tcattagctg ttcaaggcag gaggtctctat 300
 tctctaatacc atacagtcac tcaggatcca ggctgggtgga gacctgcca tattgtagcc 360
 tcaccattta aaacatgaag aagatagaaa gtgaggagtc atgtaggttt tgttccgttg 420
 cctcaggcta ggagtgcacag gtcacttcat ctactcaca gctcactgcc cacaactagt 480

 cacttgtgac tgtgcgagtt aagcttctgt gtgtgaagga aggaaaagag aatgggataa 540
 aggtgaacat cagcaggctc taccacagta gtttgaacca agacttgagc ctaggtcatg 600
 tggcttcaga atctttgtct ttaatcacac taaacagcct ctgtaagtca tctttccttc 660
 atccagtgcc taagaacatg cagtccaatg cctcatcct tcagaagaac ttgagtgaac 720
 tcagagaaat tgagtagagt gccacagcat gcccaaggcc acacaccctg aggttggcag 780
 taggtcctga gttagagtgt tcatttcttg gctcccctgg tagtagtgga aaggtaaggt 840
 tttgacatac tagttggatg accacgggca ggtcacttaa attgtctaag catcgtttga 900

 cccctgtaag aattaaatga aatagcacct gtaaaagtgt ctgcacggac ttactgctgt 960
 tagttttgtt cctttcttcc tgtttgact gcacttcctt gcctgttacc caggccatgc 1020
 agaccagcca ggccttcgac ttacagtgcg gataagattc caaatctcca cggttggttt 1080
 ccatgctttc ttccaggctt ctgaggacc cgtgtctctgg tttcttctat ttcttttcta 1140
 ttacttttct gttactcttg agcacacttg ctggaagcaa tatgcatcca gttctccctc 1200
 tcttgccctc ttacacttgg cagaacaact ccaatccctt ccaaccaagt agtccctttg 1260
 aatttcttgt cacccaagga atctctctga caggggtctt tgttagggtc acaccccagg 1320

 agatggttga ttatggctga gtccagcctg gaatgatggg ggttgggggc agcttgggta 1380
 gatgactcag taaatcaaac agaacaatga aaggaggtca tgcttgcca tctgcattat 1440
 tgaagacagc cataaatggc cttaccccag agcgggtctg tcacacctgg agagctgac 1500
 tgacctctcc aagaccctg caactgagtg ttctgggac tgctctgcaa caagtgcctc 1560
 gagatttgta ggtgggggcc cagagggagg ggtctctgag acgaaggggg caggttttgc 1620
 ggggcactta gggttctcat aggtttagt cagagctcc aagctctgag gaccagagg 1680
 ccgggcgcgc tccgccgcg gcgcgcgcc ctcgtaact ttccagtct ccgaggaag 1740

 aggcgggggtg tggggtgcgg taaaaggcg ccacggcggg agacaggtct caccgtcac 1800
 aacctgttgc ggccccgcag cgccccgcg ctctctccc cgactcggag cccctcggcg 1860
 gcgccgggc caggaccgc ctaggagcgc aggagcccca gcgcagagac cccaacgcg 1920
 agacccccgc cccggccccg ccgcgttcc tccgacgca gtttaggacc cttgttcgcg 1980

aagaggtggt gtgcggctga gacccgcgtc ctcaggacgg ttccatcagt gcctcgatcc	2040
tgccccactg gaggaggaag gcagcccgaa cagcgctcac ctaactaaca gctgctgaga	2100
gctgggttcc gtggccatgc acctgggact gccttgagaa gcgtgagcaa accgcccaga	2160
glagaagcgc tagccacat ggattggggc acgctgcaga cgatcctggg ggggtgtaac	2220
aaacactcca ccagcattgg aaagatctgg ctcaccgtcc tcttcatttt tcgcattatg	2280
atcctcgttg tggtcgaaa ggaggtgtgg ggagatgagc aggccgactt tgtctgcaac	2340
accctgcagc caggctgcaa gaacgtgtgc tacgatcact acttccccat ctccacatc	2400
cggctatggg cctgcagct gatcttcgtg tccacgccag cgctcctagt ggccatgcac	2460
gtggcctacc ggagacatga gaagaagagg aagtccatca agggggagat aaagagtga	2520
tttaaggaca tcgaggagat caaaaccag aaggtccgca tcgaaggctc cctgtggtgg	2580
acctacacaa gcagcatctt ctccgggtc atcttcgaag ccgccttcat gtacgtcttc	2640
tatgtcatgt acgacggctt ctccatgcag cggctggtga agtgcaacgc ctggccttgt	2700
cccaacactg tggactgctt tgtgtcccgg ccacggaga agactgtctt cacagtgttc	2760
atgattgcag tgtctggaat ttgcatcctg ctgaatgtca ctgaattgtg ttatttgcta	2820
attagatatt gtcttggaag gtcaaaaaag ccagttggat cccgggctga ctacaagac	2880
catgacggtg attataaaga tcatgacatc gactacaagg atgacgatga caagtaagaa	2940
atagacagca tgagagggat gaggcaacc gtgctcagct gtcaaggctc agtcgctagc	3000
atttccaac acaaagattc tgacctaaa tgcaaccatt tgaaaccct gtaggcctca	3060
ggtgaaactc cagatgccac aatggagctc tgcctcccta aagcctcaaa acaaaggcct	3120
aattctatgc ctgtcttaat ttctttcac ttaagttagt tccactgaga cccaggctg	3180
ttaggggtta ttggtgtaag gtactttcat attttaaca gaggatatcg gcatttgttt	3240
ctttctctga ggacaagaga aaaaagccag gtccacaga ggacacagag aaggtttggg	3300
tgtcctcctg gggttctttt tgccaacttt cccacgtta aaggtgaaca ttggttcttt	3360
catttgcttt ggaagtttta atctctaaca tggacaaaag ttaccagtgc cttaaactct	3420
gttacacttt ttggaagtga aaactttgta gtatgatagg ttattttgat gtaaagatgt	3480
tctggatacc attatatgtt cccctgttt cagaggctca gattgtaata tgtaaatggt	3540
atgtcattcg ctactatgat ttaatttgaa atatggtctt ttggttatga atactttgca	3600
gcacagctga gaggtgtct gttgtattca ttgtggcat agcacctaac aacattgtag	3660
cctcaatcga gtgagacaga ctagaagttc ctagtatgg cttatgatag caaatggcct	3720
catgtcaaat atttagatgt aattttgtgt aagaaatata gactggatgt accaccaact	3780

actacctgta atgacaggcc tgtccaacac atctcccttt tccatgactg tggtagccag 3840

catcggaag aacgctgatt taaagaggtc gcttgggaat tttattgaca cagtaccatt 3900

taatggggag gacaaaatgg ggcaggggag ggagaagttt ctgtcgtaa aaacagattt 3960

ggaaagactg gactctaaag tctgttgatt aaagatgagc tttgtctact tcaaaagttt 4020

gtttgcttac ccttcagcc tccaattttt taagtgaata tatagctaata aacatgtgaa 4080

aagaatagaa gctaaggttt agataaataat tgagcagatc tataggaaga ttgaacctga 4140

atattgccat tatgcttgac atggtttcca aaaaatggta ctccacataat ttcagtgagg 4200

gtaagtattt tctgttgtc aagaatagca ttgtaaaagc attttgtaata aataaagaat 4260

agctttaatg atatgcttgt aactaaaata attttgtaat gtatcaaata catttaaac 4320

attaaaataat aatctctata ataagagctc gctgatcagc ctgactgtg ccttctagtt 4380

gccagccatc tgttgtttgc ccctccccgc tgccttcctt gaccttgga ggtgccactc 4440

ccactgtcct ttctataata aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt 4500

ctattctggg ggggtgggtg gggcaggaca gcaaggggga ggattggga gacaatagca 4560

ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg aagcttgaat tcagctgacg tgcctcggac 4620

cgctaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctgcctcact 4680

gaggccgggc gaccaaaggt cgcccagcgc cgggctttg cccgggcggc ctgactgagc 4740

gagcgagcgc gcagctgcct gcaggggcgc ctgatgcggt atttctctct tacgcatctg 4800

tgcggtattt cacaccgat acgtcaaagc aaccatagta cgcgcctgt agcggcgcac 4860

taagcgggc ggggtgtgtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc agcgcctag 4920

cgcccgtcc ttctgcttc ttcccttctt ttctcgccac gttcgccgc tttcccgtc 4980

aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg cacctcgacc 5040

ccaaaaaact tgatttgggt gatgtttcac gtagtgggccc atcgccctga tagacggttt 5100

ttcgcccttt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actctgttc caaactggaa 5160

caacactcaa ccctatctcg ggctattctt ttgatttata agggattttg ccgatttcgg 5220

cctattgggt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cggaatttt aacaaaatat 5280

taacgtttac aattttatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa 5340

gccagcccc acacccgcca acacccgtg acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccgg 5400

catccgtta cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac 5460

cgctatcacc gaaacgcgcg agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt ttataggtta 5520

atgtcatgaa caataaaact gtctgcttac ataaacagta atacaagggg tgttatgagc 5580
 catattcaac gggaaacgtc gaggccgcga ttaaattcca acatggatgc tgatttatat 5640
 ggggtataaat gggctcgcga taatgtcggg caatcagggtg cgacaatcta tcgcttgat 5700
 gggaagcccc atgcgccaga gttgtttctg aaacatggca aaggtagcgt tgccaatgat 5760
 gttacagatg agatggtcag actaaactgg ctgacggaat ttatgcctct tccgaccatc 5820
 aagcatttta tccgtactcc tgatgatgca tggttactca ccactgcgat ccccgaaaa 5880
 acagcattcc aggtattaga agaatacct gattcagggtg aaaatattgt tgatgcgctg 5940

gcagtgttcc tgcgccggtt gcattcgatt cctgtttgta attgtccttt taacagcgat 6000
 cgcgtatttc gtctcgctca ggcgcaatca cgaatgaata acggtttggt tgatgcgagt 6060
 gattttgatg acgagcgtaa tggctggcct gttgaacaag tctggaaaga aatgcataaa 6120
 cttttgccat tctaccgga ttcagtcgtc actcatggtg atttctcact tgataacctt 6180
 atttttgacg aggggaaatt aataggttgt attgatgttg gacgagtcgg aatcgagac 6240
 cgataccagg atcttgccat cctatggaac tgctcgggtg agttttctcc ttcattacag 6300
 aaacggcctt ttcaaaaata tggtatgat aatcctgata tgaataaatt gcagtttcat 6360

ttgatgctcg atgagttttt ctaatctcat gacaaaaac cctaacgtg agttttcgtt 6420
 ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc cttttttct 6480
 gcgctaate tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtgg tttgtttgcc 6540
 ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc 6600
 aaatactgtc cttctagtgt agccgtagt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc 6660
 gcctacatac ctgcctctgc taatcctggt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc 6720
 gtgtcttacc gggttgact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg 6780

aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacacg aactgagata 6840
 cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccga gggagaaagg cggacaggta 6900
 tccggtaaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttcag ggggaaacgc 6960
 ctggtatctt tatagtctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatTTTTgtg 7020
 atgctcgtca gggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcgcct ttttacggtt 7080
 cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gt 7112

<210> 55

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary synthetic barcode B

<400> 55

cacaacct

8

<210> 56

<400> 56

000

<210> 57

<211> 1513

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary IGFBP2 promoter

<400> 57

aagaaacttg cccgagtta cacagctagt aaatggttg attagtcagg acagctagcc 60

tatattacaa taacaacct ctcaaatcct aatggcttaa aacaacagag gttaattta 120

tactcattag ctgttcaagg caggaggctc tattctctaa tccatacagt cactcaggat 180

ccaggctggt ggagaccctg ccatattgta gcctcacat ttaaacatg aagaagatag 240

aaagtgagga gtcatgtagg ttttgttccg ttgcctcagg ctaggagtga caggtcactt 300

catctcactc acagctcact gcccaact agtcacttgt gactgtgcga gtaagcttc 360

tgtgtgtgaa ggaaggaaaa gagaatggga taaaggtag catcagcagg ctctaccaca 420

gtagtttgaa ccaagacttg agcctaggtc atgtggcttc agaacttttg ctcttaatca 480

cactaaacag cctctgtaag tcacttttcc ttcattcagt gcctaagaac atgcagtcca 540

atgccctcat cttcagaag aacttgagtg aactcagaga aattgagtag agtgccacag 600

catgcccaag gccacacacc ctgaggttgg cagtaggtcc tgagttagag ttgtcatttc 660

ttggctcccc tggtagtagt ggaaaggtaa ggttttgaca tactagttgg atgaccacgg 720

gcaggtcact taaattgtct aagcatcgtt tgaccttgt aagaattaaa tgaaatagca 780

cctgtaaaag tgctgcacg gacttactgc tgtagtttt gtctctttct tcctgttgct 840

actgcacttc cctgcctgtt acccaggcca tgcagaccag ccaggccttc gacttacagt 900

gcggataaga ttccaaatct ccacggctgg ttccatgct ttcttcagg ctcttgagga 960

ccctgtgctc tggtttcttc tatttctttt ctattacttt tctgttactc ttgagcacac 1020

ttgttggaag caatatgcat ccagttctcc ctctcttgcc tcattacact ttgcagaaca 1080

actccaatcc ctccaacca agtagtcctt ttgaatttct tgtcacccaa ggaatctctc 1140

tgacaggggt ctttgtagg gtcacacccc aggagatggt tgattatggc tgagtccagc 1200

ctggaatgat gggggttggg ggcagcttgg gtagatgact cagtaaatca aacagaacaa 1260
 tgaaggagg tcatgcttgt ccatctgcat tattgaagac agccataaat ggccttacc 1320
 cagagcgggt ctgtcacacc tggagagctg atctgacctc tccaagaccc ctgcaactga 1380
 gtgttctggg atctgtcctg caacaagtgc ctcgagattt gtaggtgggg gccagaggg 1440

aggggtctg cagacgaagg gggcaggttt tgcggggcac ttaggttct catagttgt 1500
 agtcacgagc tcc 1513

<210> 58
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary Taqman probe for quantification of constructs
 <400> 58
 tctggctcac cgtcctcttc attt 24
 <210> 59
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary forward qPCR primer for quantification of constructs
 <400> 59
 caaacactcc accagcattg 20
 <210> 60
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary reverse qPCR primer for quantification of constructs
 <400> 60
 cagccacaac gaggatcata 20
 <210> 61
 <211> 6787
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary Construct Sequence
 <400> 61

cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60

ggtcgcccgg cctcagttag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120

aggggttccct gcggccgcac gcgtgggtcca caggtaactc cgtcggcgtc cacagggggg 180

caggagatac catactgcac agttgtacgt ctccatctg tttggtgtag aaaaatctaa 240

ccactacaag aatgccacgg gcactgtggc agacagaagc agcgtacgc cgcacgcct 300

ttcagcgtgc agggccagga atgagcgagg cagtgggcgg ggaagacagg cacggggaat 360

ctggggacag ataaaggaaa ctctgatgg ggcgaggctg ggctgaagag aaacagattg 420

gggtagagct gcaaaggag gggtccactg gaaggcgagg ggggaggccg ggaagagaga 480

gggtgggaag gcagtgtgag atgggagggc agtgtgagaa gaaaagcagg ctggggaaga 540

gggattggaa tgcagaagga acttggggaa ggaggaagtc ctgcaggcgg gagggaaaga 600

agagaggggg agcagctaaa gtctgcgtca gaagaggttg gggactgcga gaggagaggc 660

tggggcctgc aggggagcgc agcagctttt agcatcgatc caaactctaa agactcgtgg 720

cctttgcctg acctcgaggg tcgggaatag acgcctgtct ttgtggagag cgatacccaa 780

ccgagaaaat ggggctgttc cgagctgggc cctgcgcctg gccagggcg aggtttctct 840

ggctccgggc tggccccga ggggcagcac gcagcctgca gcagaggcgc ctgctccaag 900

ctgtctcttg ggggcgccgc cgccgttcc ctctccggg gccgctcgt cccaggaaag 960

tggaggcggc tggcgaggac cgagagccgg gcccgcgctg cggagggacc acacctcgg 1020

gagttcgagg gggaccctgg cgcgcggggc cagcctttcg ggccggcagc gcccgccttc 1080

ccccggtcag cgtttgcggc ccgcgccgcg cgcaccgcc ggcaaccgcg cgcgcgtccc 1140

gcggggggcg tcgtcttcc tgccacaccg gcgcaccgcg gcccctctcc cccacacctc 1200

cggcccgca caccggctc tctccacc ctccccacc ctctctgcc ctccctccc 1260

attctcccc tccggcgag gggcgggagg gggcgtggcg gggccggggt ttgtgtggt 1320

gggaccggc tctcaagct ctgaggacc agaggccggg cgcgctccgc ccgcggcgcc 1380

gccccctccg taactttccc agtctccgag ggaagaggcg ggggtgtggg tgcggttaa 1440

aggcgccacg gcgggagaca ggtctcaccg gtgtgtcacc gttgcggccc cgcagcgccc 1500

gcgcgtcct ctccccact cggagcccct cggcggcgcc cggcccagga cccgcctagg 1560

agcgaggag cccagcgca gagacccaa cgcgagacc cccgccccgg ccccgccgcg 1620

cttctcccc acgcagttta ggaccttgt tcgcaagag gtggtgtgcg gctgagacct 1680

gcgtcctcag gacggttcca tcagtgcctc gatcctgcc cactggagga ggaagcgagc 1740

ccgaacagcg ctcacctaac taacagctgc tgagagctgg gttccgtggc catgcacctg	1800
ggactgcctt gagaagcgtg agcaaacgcg ccagagtaga agcgttagcc accatggatt	1860
ggggcacgct gcagacgacg ctgggggggtg tgaacaaaca ctccaccagc attggaaga	1920
tctggctcac cgtcctcttc atttttcgca ttatgatcct cgttgtggct gcaaaggagg	1980
tgtggggaga tgagcaggcc gactttgtct gcaacaccct gcagccaggc tgcaagaacg	2040
tgtgctacga tcaactactc cccatctccc acatccggct atgggccctg cagctgatct	2100
tctgtgccac gccagcgctc ctagtggcca tgcacgtggc ctaccggaga catgagaaga	2160
agaggaagtt catcaagggg gagataaaga gtgaatttaa ggacatcgag gagatcaaaa	2220
cccagaaggt ccgcatcgaa ggctccctgt ggtggaccta cacaagcagc atcttcttcc	2280
gggtcatctt cgaagccgcc ttcatgtacg tcttctatgt catgtacgac ggcttctcca	2340
tgcagcggct ggtgaagtgc aacgcctggc ctgtgtccaa cactgtggac tgccttctgt	2400
cccggccac ggagaagact gtcttcacag tgttcatgat tgcagtgtct ggaatttgca	2460
tcctgtgtaa tgtcactgaa ttgtgttatt tgctaattag atattgttct gggaagtcaa	2520
aaaagccagt tggatcccg gctgactaca aagacatga cggtgattat aaagatcatg	2580
acatcgacta caaggatgac gatgacaagt aagaaataga cagcatgaga gggatgaggc	2640
aaccctgtct cagctgtcaa ggctcagtcg ctagcatttc ccaacacaaa gattctgacc	2700
ttaaattgca ccatittgaa cccctgtagg cctcaggtga aactccagat gccacaatgg	2760
agctctgtct ccctaaagcc tcaaaacaaa ggcctaattc tatgcctgtc ttaattttct	2820
ttcacttaag ttagttccac tgagacccca ggctgttagg ggttattggt gtaaggtact	2880
ttcatatfff aaacagagga tatcggcatt tgtttctttc tctgaggaca agagaaaaaa	2940
gccaggttcc acagaggaca cagagaaggt ttgggtgtcc tcctgggggt ctttttgcca	3000
actttcccca cgtaaaggt gaacattggt tctttcatff gctttggaag ttttaatctc	3060
taacagtgga caaagttacc agtgccttaa actctgttac actttttgga agtgaaaact	3120
ttgtagtatg ataggttatt ttgatgtaaa gatgttctgg ataccattat atgttcccc	3180
tgtttcagag gctcagattg taatatgtaa atgggtatgtc attcgctact atgatttaat	3240
ttgaaatatg gtcttttgggt tatgaatact ttgcagcaca gctgagaggc tgtctgttgt	3300
attcattgtg gtcatagcac ctaacaacat ttagcctca atcgagttag acagactaga	3360
agttcctagt gatggcttat gatagcaaat ggcctcatgt caaatattta gatgtaattt	3420
tgtgtaagaa atacagactg gatgtaccac caactactac ctgtaatgac aggcctgtcc	3480
aacacatctc ctttttccat gactgtggta gccagcatcg gaaagaacgc tgatttaaag	3540
aggctccttg ggaattttat tgacacagta ccatttaatg gggaggacaa aatggggcag	3600

gggagggaga agtttctgtc gttaaaaaca gatttggaaa gactggactc taaagtctgt 3660
 tgattaaaga tgagctttgt ctacttcaaa agtttgtttg cttacccctt cagcctccaa 3720
 ttttttaagt gaaaatatag ctaataacat gtgaaaagaa tagaagctaa ggtttagata 3780
 aatattgagc agatctatag gaagattgaa cctgaatatt gccattatgc ttgacatggt 3840

 ttccaaaaaa tggtaactcca catatttcag tgagggtgaa tattttcctg ttgtcaagaa 3900
 tagcattgta aaagcatttt gtaataataa agaatagctt taatgatatg cttgtaacta 3960
 aaataatttt gtaatgtatc aaatacattt aaaacattaa aatataatct ctataataag 4020
 agctcgctga tcagcctcga ctgtgccttc tagttgccag ccactctgtt tttgcccttc 4080
 ccccgctgct tccctgacct tggaagggtc cactccact gtcctttcct aataaaatga 4140
 ggaaattgca tcgactgtgc tgagttagtg tcattctatt ctggggggtg ggggtggggca 4200
 ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cgggtgggctc 4260

 tatggaagct tgaattcagc tgacgtgcct cggaccgcta ggaacccta gtgatggagt 4320
 tggccactcc ctctctgcgc gctcgtcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc 4380
 gacgccccgg ctttgccccg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcagc tgcctgcagg 4440
 ggcgctgat gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatacgtc 4500
 aaagcaacca tagtacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tgggtggttac 4560
 gcgcagcgtg accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gtccttttcg ctttcttccc 4620
 ttcctttctc gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg ggctcccttt 4680

 agggttccga tttagtgett tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt tgggtgatgg 4740
 ttcacgtagt gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac 4800
 gttctttaat agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaacccta tctcgggcta 4860
 ttcctttgat ttataaggga ttttgccgat ttcggcctat tgggtaaaaa atgagctgat 4920
 ttaacaaaaa ttaacgcga attttaacaa aatattaacg tttacaattt tatggtgcac 4980
 tctcagtaca atctgctctg atgccgcata gtttaagccag ccccgacacc cgccaacacc 5040
 cgctgacgcg cctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac 5100

 cgtctccggg agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg 5160
 aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgaacaata aaactgtctg 5220
 cttacataaa cagtaataca aggggtgtta tgagccatat tcaacgggaa acgtcgaggc 5280
 cgcgattaaa ttccaacatg gatgctgatt tatatgggta taaatgggct cgcgataatg 5340
 tcgggcaatc aggtgcgaca atctatcgt tgtatgggaa gcccgatgcg ccagagtgtg 5400
 ttctgaaaca tggcaaagggt agcgttgcca atgatgttac agatgagatg gtcagactaa 5460

actggctgac ggaatttatg cctcttccga ccatcaagca ttttatccgt actcctgatg 5520

atgcatgggtt actcaccact gcgatccccg gaaaaacagc attccaggta ttagaagaat 5580

atcctgattc aggtgaaaat attgttgatg cgttggcagt gttcctgcgc cggttgcatt 5640

cgattcctgt ttgtaattgt ccttttaaca gcgatcgcgt atttcgtctc gtcaggcgc 5700

aatcacgaat gaataacggt ttgggttgatg cgagtgattt tgatgacgag cgtaatggct 5760

ggcctgttga acaagtctgg aaagaaatgc ataaactttt gccattctca ccggattcag 5820

tcgtcactca tggtgatttc tcacttgata acctatattt tgacgagggg aaattaatag 5880

gttgtattga tgttggacga gtcggaatcg cagaccgata ccaggatctt gccatcctat 5940

ggaactgcct cggtagattt tctccttcat tacagaaacg gctttttcaa aaatatggta 6000

ttgataatcc tgatatgaat aaattgcagt ttcatttgat gctcgatgag tttttctaat 6060

ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa 6120

aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca 6180

aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt ttgccgatac aagagctacc aactcttttt 6240

ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgtccttct agttagccg 6300

tagttaggcc accacttcaa gaactctgta gcaccgcta catacctcgc tctgctaate 6360

ctgttaccag tggtgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga 6420

cgatagttac cggataaggc gcagcggctc ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc 6480

agcttggagc gaacgacctc caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc 6540

gccacgcttc ccgaaggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcgggaaca 6600

ggagagcgca cgaggagct tccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg 6660

tttcgccacc tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta 6720

tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cgttctctgg ccttttgctg gccttttgc 6780

cacatgt 6787

<210> 62

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic barcode A

<400> 62

gtgtcacc 8

<210> 63

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary CMV enhancer

<400> 63

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttagcatagcc 60

cataatgga gttagcggtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgcca 120

acgacccccg ccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180

ctttccattg acgtcaatgg gtggactatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240

aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgctt 300

ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360

tagtcacgc tattacatg gt 382

<210> 64

<211> 245

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary chimeric intron

<400> 64

ggagtcgctg cgttgccctc gccccgtgcc ccgctccgcg ccgctcgcg ccgcccccc 60

cggtctgac tgaccggtt actccacag gtgagcgggc gggacggccc ttctcctccg 120

ggctgaatt agcgttggg ttaatgacgg ctgttttctt ttctgtggct gcgtgaaagc 180

cttgaggggc tccgggagct agagcctctg ctaacctgt tcatgccttc ttctttttcc 240

tacag 245

<210> 65

<211> 1044

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary GJB2 enhancer

<400> 65

cttctcttg agtctttctt ggaataattc tgggagtggg ctcagcctgc gggagagtaa 60

catttttata acttgataga tgtagctgag atgcctccca gaggggagac ccgctctcc 120

tccggcagct gtgcacgtag gcttgttccc agcagcctgg ccagggtggt ccacctggtg 180

tttctcatct tctttcccg gagcgctgac tcttgcgct cctcttgaa gactcttgac 240
aggacgggtg ttttatgggt gtgattcagt gtctcttgc atcagttcaa tgtgggtgtg 300
ttcaatcaac ccttgtagcg ttagcaaaat ttgctcaagt cattccgcag gaatgtctgt 360
gtcttgcttc caagaaagct tgtaagtgcc ggcaacaggc caagcagctc acaaacctga 420
ccacaagcct gtgagtaatt gtggggcagc acttagcagt cttttatttt cgacttatta 480
aagtctcatc ttggcctcac cttctccctg gaaggtggcg tgggtgggaa ccactgggtc 540

agatcttttt cacccttgcc gtggagccag tttctgttg catgtggggg aagcaacatg 600
tggtgaagag tatagaaaac gaaaacatgt gggtacagta tgtataagtg gaggaacaa 660
actcataatt ccaactagtt tctcatgaga gactcatgaa tcattgtgtg agttctcaat 720
ataaacttaa tctaggccgg atgtggtggc tcacacctgt aatctcagca ctctgggtgg 780
atcacttgag gtcaggagt ttgagaccagt ctgaccaaca tggagaaacc ccactgctac 840
taaaaataca aaattatcca gatgtggtgg ctcacacctg taatcccagc actttgggag 900
gctgaggcgg gtggatcact tgaggtcagg agtttgagac cagcctgacc aacatggaga 960

aactgtgtct ctactaaaaa taaaaatta gctgggcgtg gtgacgcatg cctgtaatec 1020
cagctatttg gaggccgaag cagg 1044

<210> 66

<211> 362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 5' UTR Sequence

<400> 66

gttgcggccc cgcagcggc gcgcgtcct ctccccgact cggagcccct cggcggcgcc 60
cgccccagga cccgcctagg agcgcaggag cccagcgca gagaccccaa cgccgagacc 120
cccgccccgg ccccgccgct cttctcccg acgcagtta ggaccttgt tcgcaagag 180
gtggtgtgcg gctgagacct gcgtcctcag gacggttcca tcagtgcctc gatcctgccc 240

cactggagga ggaaggcagc ccgaacagcg ctacctaac taacagctgc tgagagctgg 300
gttccgtggc catgcacctg ggactgcctt gagaagcgtg agcaaaccgc ccagagtaga 360
ag 362

<210> 67

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 3' UTR Sequence

<400> 67

gaaatagaca gcatgagagg gatgaggcaa cccgtgctca gctgtcaagg ctcagtcgct	60
agcatttccc aacacaaaga ttctgacctt aaatgcaacc atttgaaacc cctgtaggcc	120
tcaggtgaaa ctccagatgc cacaatggag ctctgctccc ctaaagcctc aaaacaaagg	180
cctaattcta tgcctgtctt aattttcttt cacttaagtt agttccactg agaccccagg	240
ctgttagggg ttattggigt aaggtaacttt catattttaa acagaggata tcggcatttg	300
tttctttctc tgaggacaag agaaaaaagc caggttccac agaggacaca gagaaggttt	360
gggtgtcctc ctggggttct ttttgccaac tttccccacg ttaaaggatga acattggttc	420
tttcatttgc ttiggaagtt ttaatctcta acagtggaca aagttaccag tgccttaaac	480
tctgttacac tttttggaag tgaaaacttt gtagtatgat aggttatatt gatgtaaaga	540
tgttctggat accattatat gtccccctg tttcagaggc tcagattgta atatgtaaat	600
ggtatgtcat tcgtactat gatttaattt gaaatatggt cttttggtta tgaatacttt	660
gcagcacagc tgagaggctg tctgttgtat tcatttgtgt catagcacct aacaacattg	720
tagcctcaat cgagtgaagc agactagaag ttcttagtga tggcttatga tagcaaatgg	780
cctcatgtca aatattttaga tgtaattttg tgtaagaaat acagactgga tgtaccacca	840
actactacct gtaatgacag gcctgtccaa cacatctccc ttttccatga ctgtggtagc	900
cagcatcgga aagaacgctg atttaagag gtcgcttggg aattttattg acacagtacc	960
atttaatggg gaggacaaaa tggggcaggg gagggagaag tttctgtcgt taaaaacaga	1020
tttgaaaga ctggactcta aagtctgttg attaaagatg agctttgtct acttcaaag	1080
tttgtttctt tacccttca gcctccaatt ttttaagtga aaatatagct aataacatgt	1140
gaaaagaata gaagctaagg tttagataaa tattgagcag atctatagga agattgaacc	1200
tgaatattgc cattatgctt gacatggttt ccaaaaaatg gtactccaca tatttcagtg	1260
agggtaahta ttttctgtt gtcaagaata gcattgtaaa agcattttgt aataataaag	1320
aatagcttta atgatatgct tgtaactaaa ataattttgt aatgtatcaa atacatttaa	1380
aacattaaaa tataatctct ataataa	1407

<210> 68

<211> 1248

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 3' UTR Sequence

<400> 68

cgcattgccc agttgttaga ttaagaaata gacagcatga gagggatgag gcaaccctg	60
ctcagctgtc aaggctcagt cgctagcatt tcccaacaca aagattctga ccttaaatgc	120
aaccatttga aaccctgtg ggcctcaggt gaaactccag atgccacaat ggagcctctg	180
ctcccctaaa gcctcaaaac aaaggcctaa ttctatgcct gtcttaattt tctttcatt	240
aagttagtgc cactgagacc ccaggctgtt aggggttatt ggtgtaaggt actttcatat	300
tttaaacaga ggatatcggc atttgtttct ttctctgagg acaagagaaa aaagccaggt	360
tccacagagg acacagagaa ggtttgggtg tcctcctggg gttctttttg ccaactttcc	420
ccacgttaaa gggaacatt gggtctttca ttgtctttgg aagttttaat ctctaacagt	480
ggacaaagtt accagtgcct taaactctgt tacacttttt ggaagtgaat actttgtagt	540
atgatagggt attttgatgt aaagatgttc tggataccat tatatgttcc ccctgtttca	600
gaggctcaga ttgtaatatg taaatgggtat gtcattcgct actatgattt aatttgaaat	660
atggtctttt gggtatgaat actttgcagc acagctgaga ggctgtctgt tgtattcatt	720
gtggtcatag cacctaacaa cattgtagcc tcaatcgagt gagacagact agaagttcct	780
agtgatggct tatgatagca aatggcctca tgcaaatat ttagatgtaa ttttgtgtaa	840
gaaatacaga ctggatgtac caccaactac tacctgtaat gacaggcctg tccaacacat	900
ctcccttttc catgactgtg gtagccagca tcggaaagaa cgctgattta aagaggtcgc	960
ttgggaattt tattgacaca gtaccattta atggggagga caaaatgggg caggggaggg	1020
agaagtttct gtcgttaaaa acagatttgg aaagactgga ctctaaagtc tgttgattaa	1080
agatgagctt tgctacttc aaaagtttgt ttgcttacc cttcagctc caatttttta	1140
agtgaataa tagctaataa catgtgaaaa gaatagaagc taaggtttag ataaatattg	1200

agcagatcta taggaagatt gaacctgaat attgccatta tgcttgac	1248
--	------

<210> 69

<211> 1372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 3' UTR Sequence

<400> 69

gagctcagtg tgagttctac cattgcaaaa ctcgagcagt gaattctacc agtgccatag	60
gatccagtgt gaggttctacc attgcaaaag gtaccagtg aattctacca gtgccatagt	120
taaccgcatt gccagttgt tagattaaga aatagacagc atgagaggga tgaggcaacc	180
cgtgctcagc tgtcaaggct cagtcgctag catttccaa cacaagatt ctgaccttaa	240

atgcaaccat ttgaaacccc ttaggcctc aggtgaaact ccagatgcca caatggagcc	300
ttctgtcccc taaagcctca aaacaaaggc ctaattctat gcctgtctta attttctttc	360
acttaagtta gtccactga gacccaggc tgttaggggt tattgggtga aggtactttc	420
atattttaaa cagaggatat cggcatttgi ttttttctct gaggacaaga gaaaaaagcc	480
aggttccaca gaggacacag agaaggtttg ggtgtcctcc tggggttctt ttgccaact	540
ttccccagt taaagtgaa cattggttct ttcatttgct ttggaagttt taatctctaa	600
cagtggacaa agttaccagt gccttaaact ctgttacact ttttggaggt gaaaactttg	660
tagtatgata ggttattttg atgtaaagat gttctggata ccattatatg ttccccctgt	720
ttcagaggct cagattgtaa tatgtaaatg gtatgtcatt cgctactatg atttaatttg	780
aaatatggtc ttttggttat gaatactttg cagcacagct gagaggctgt ctgttgtatt	840
cattgtggtc atagcaccta acaacattgt agcctcaatc gagtgagaca gactagaagt	900
tcctagtgat ggcttatgat agcaaatggc ctcatgtcaa atatttagat gtaattttgt	960
gtaagaaata cagactggat gtaccaccaa ctactacctg taatgacagg cctgtccaac	1020
acatctccct tttccatgac tgttgtagcc agcatcggaa agaacgctga tttaaagagg	1080
tcgcttggga attttatga cacagtacca tttaatgggg aggacaaaat ggggcagggg	1140
agggagaagt ttctgtcgtt aaaaacagat ttggaaagac tggactctaa agtctgttga	1200
ttaaagatga gctttgtcta cttcaaaagt ttgtttgctt accccttcag cctccaattt	1260
tttaagttaa aatatagcta ataacatgtg aaaagaatag aagctaaggt ttagataaat	1320
attgagcaga tctataggaa gattgaacct gaatatgtcc attatgcttg ac	1372
<210> 70	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site J	
<400> 70	
gcggccgcac gcgt	14
<210> 71	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site K	

<400> 71	
gcggccgcac gcgtggt	17
<210> 72	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site L	
<400> 72	
ctcctgggca acgtgctggt tattgtgacc ggt	33
<210> 73	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site M	
<400> 73	
cgctagccac c	11
<210> 74	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site N	
<400> 74	
accggtcgct agccacc	17
<210> 75	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site O	
<400> 75	
gagctcgctg atcagcctcg a	21
<210> 76	
<211> 34	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Exemplary cloning site P
 <400> 76
 aagcttgaat tcagctgacg tgcctcggac cgct 34

<210> 77
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary linker sequence
 <400> 77
 ggatcccggg ct 12
 <210> 78
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary mRNA destabilizing domain sequence
 <400> 78
 agtgtgagtt ctaccattgc caaa 24
 <210> 79
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary mRNA destabilizing domain sequence
 <400> 79
 agtgaattct accagtgcc ta 22
 <210> 80
 <211> 124
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary mRNA destabilizing domain sequence
 <400> 80
 gagctcagtg tgagttctac cattgccaaa ctcgagcagt gaattctacc agtgccatag 60
 gatccagtgt gaggttctacc attgccaaag gtaccagtg aattctacca gtgcatag 120
 taac 124

<210> 81

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary 3xFLAG tag sequence with stop codon

<400> 81

gactacaaag accatgacgg tgattataaa gatcatgaca tcgactacaa ggatgacgat 60

gacaagtaa 69

<210> 82

<211> 4786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary construct sequence

<400> 82

ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgtgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca 180

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgctt 240

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 300

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggta aactgcccac 360

ttggcagtac atcaagtgt tcatatgcc agtacgccc ctattgacgt caatgacggt 420

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 480

tacatctacg tattagtcac cgctattacc atgggtcgag gtgagcccca cgttcgtctt 540

cactctcccc atctcccc cctccccacc cccaattttg tatttattta ttttttaatt 600

attttgtgca gcgatggggg cggggggggg gggggcgcgcc gccaggcggg gcggggcggg 660

gcgaggggcg gggcggggcg aggcggagag gtgcggcgcc agccaatcag agcggcgcgcc 720

tccgaaagt tcttttatg gcgaggcgcc ggccggcgcc gccctataaa aagcgaagcg 780

cgcggcgggc gggagtcgct gcgttgccct cggcccgctc cccgctccgc gccgcctcgc 840

gccgcccgcc ccggctctga ctgaccgctt tactcccaca ggtgagcggg cgggacggcc 900

cttctcctcc gggctgtaat tagcgttgg tttaatgacg gctcgtttct tttctgtggc 960

tgcgtagaag ccttaaaggg ctccgggagg gccctttgtg cgggggggag cggctcgggg 1020

ggtgctgtgcg tgtgtgtgtg cgtgggggagc gccgcgtgcg gcccgcgctg cccggcggct 1080
 gtgagcgctg cgggcgcggc gcggggcttt gtgcgctccg cgtgtgcgcg aggggagcgc 1140
 ggccgggggc ggtgccccgc ggtgcggggg ggctgcgagg ggaacaaagg ctgcgtgcgg 1200
 ggtgtgtgcg tgggggggtg agcaggggggt gtgggcgcgg cggtcgggct gtaaccccc 1260
 cctgcacccc cttccccgag ttgctgagca cggcccggct tcgggtgcgg ggctccgtgc 1320
 ggggctgtgc gcggggctcg ccgtcccggg cggggggtgg cggcaggtgg ggggtccggg 1380
 cggggcgggg ccgcctcggg ccggggaggg ctgggggag gggcgcggcg gccccggag 1440

 cgccggcggc tgtcaggcg cggcgagccg cagccattgc cttttatggt aatcgtgcga 1500
 gagggcgagc ggacttcctt tgtcccaaat ctgtcggag ccgaaatctg ggaggcgccg 1560
 ccgcaccccc tctagcgggc gcggggcgaa gcggtgcggc gccggcagga aggaaatggg 1620
 cggggagggc cttcgtgcgt cgccgcgcg ccgtccctt ctcctctcc agcctcgggg 1680
 ctgtccgcgg ggggacggct gccttcgggg gggacggggc agggcgggggt tcggcttctg 1740
 gcgtgtgacc ggcggctcta gacctctgc taacctgtt catgccttct tcttttctt 1800
 acagctcctg ggcaacgtgc tggttattgt gaccgggtgt gcggccccgc agcgcccgcg 1860

 cgctcctctc cccgactcgg agccccctcg cggcgccccg cccaggaccc gcctaggagc 1920
 gcaggagccc cagcgcagag accccaacgc cgagaccccc gccccggccc cgccgcgctt 1980
 cctcccagc cagtttaga cccttggtcg cgaagagggt gtgtgcggct gagaccgcg 2040
 tcctcaggac ggttccatca gtgcctcgt cctgccccac tggaggagga aggcagcccg 2100
 aacagcgtc acctaaacta cagctgctga gagctgggtt ccgtggccat gcacctggga 2160
 ctgccttag aagcgtgagc aaaccgccc gagtagaagc gctagccacc atggattggg 2220
 gcacgtgca gacgatcctg gggggtgtga acaaacactc caccagcatt ggaaagatct 2280

 ggctcacctt cctcttcatt ttctgcatta tgatcctcgt tgtggctgca aaggagggtg 2340
 ggggagatga gcaggccgac ttgtctgca acacctgca gccaggctgc aagaactgtg 2400
 gctacgatca ctacttcccc atctcccaca tccggtatg ggccctgcag ctgatcttcg 2460
 tgtccacgcc agcgtccta gtggccatgc acgtggccta ccggagacat gagaagaaga 2520
 ggaagtcat caagggggag ataaagagt aatttaagga catcgaggag atcaaaaccc 2580
 agaaggtcc catcgaagc tcctgtggt ggacctacac aagcagcatc ttcttcggg 2640
 tcacttctga agccgccttc atgtacgtct tctatgcat gtacgacggc ttctccatgc 2700

 agcggctggt gaagtgaac gcctggcctt gtcccaacac tgtggactgc tttgtgtccc 2760
 ggcccacgga gaagactgtc ttacagtggt tcatgattgc agtgtctgga atttgcatec 2820
 tgctgaatgt cactgaattg tgttatttgc taattagata ttgttctggg aagtcaaaaa 2880

agccagttag atccccggct gactacaaag accatgacgg tgattataaa gatcatgaca	2940
tcgactacaa ggatgacgat gacaagtaag aaatagacag catgagaggg atgaggcaac	3000
ccgtgctcag ctgtcaaggc tcagtcgcta gcatttccca acacaaagat tctgacctta	3060
aatgcaacca ttigaaaccc ctgtaggcct caggtgaaac tccagatgcc acaatggagc	3120
tctgctcccc taaagcctca aaacaaaggc ctaattctat gcctgtctta attttctttc	3180
acttaagtta gttccactga gaccccaggc tgttaggggt tattgggtga aggtactttc	3240
atattttaaa cagaggatat cggcatttgi ttttttctct gaggacaaga gaaaaagcc	3300
aggttccaca gaggacacag agaaggtttg ggtgtcctcc tggggttctt ttgccaact	3360
ttccccacgt taaaggtaga cattggttct ttcatttgct ttggaagttt taatctctaa	3420
cagtggacaa agttaccagt gccttaaaact ctgttacact ttttgaagt gaaaactttg	3480
tagtatgata gggtattttg atgtaaagat gttctggata ccattatatg ttccccctgt	3540
ttcagaggct cagattgtaa tatgtaaatg gtatgtcatt cgctactatg atttaatttg	3600
aaatatggtc ttttggttat gaatactttg cagcacagct gagaggctgt ctgttgtatt	3660
cattgtggtc atagcaccta acaacattgt agcctcaatc gagttagaca gactagaagt	3720
tcctagtgat ggcttatgat agcaaatggc ctcatgtcaa atatttagat gtaattttgt	3780
gtaagaaata cagactggat gtaccaccaa ctactacctg taatgacagg cctgtccaac	3840
acatctccct tttccatgac tgtggtagcc agcatcggaa agaacgctga tttaaagagg	3900
tcgcttggga atttattga cacagtacca tttaatgggg aggacaaaat ggggcagggg	3960
agggagaagt ttctgtcgtt aaaaacagat ttggaaagac tggactctaa agtctgttga	4020
ttaaagatga gctttgtcta cttcaaaagt ttgtttgctt accccttcag cctccaattt	4080
tttaagttaa aatatagcta ataacatgtg aaaagaatag aagctaaggt ttagataaat	4140
attgagcaga tctataggaa gattgaacct gaatatgcc attatgcttg acatggtttc	4200
caaaaaatgg tactccacat atttcagtga gggtaagtat tttctgttg tcaagaatag	4260
cattgtaaaa gcattttgta ataataaaga atagctttaa tgatatgctt gtaactaaaa	4320
taattttgta atgtatcaaa tacatttaaa acattaaaat ataactctta taataagagc	4380
tcgctgatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttggtt gccctcccc	4440
cgtgccttcc ttgacctgg aagggtccac tcccactgtc ctttcctaataaaatgagga	4500
aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga	4560
cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat	4620
ggaagcttga attcagctga cgtgcctcgg accgctagga acccctagtg atggagttag	4680
ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg gcgaccaaag gtcgccccgac	4740

gccccgggctt tgccccggcg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcag 4786

<210> 83

<211> 4018

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary construct sequence

<400> 83

ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60
ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120
cggccgcacg cgtgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca 180
ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggccccgct 240
ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 300
acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggt aactgcccac 360

ttggcagtac atcaagtgt tcatatgcc agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 420
aaatggcccc cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 480
tacatctacg tattagtcac cgctattacc atgggtcgag gtgagcccca cgttctgctt 540
cactctcccc atctcccc cctccccacc cccaattttg tattatttta tttttaatt 600
attttgtgca gcgatggggg cggggggggg gggggcgcg gccaggcggg gcggggcggg 660
gcgagggcg gggcggggcg aggcggagag gtgcggcggc agccaatcag agcggcgcg 720
tccgaaagtt tccttttatg gcgagcggc ggcggcggc gccctataaa aagcgaagcg 780

cgcgggcggc gggagtcgct gcgttgctt cggccgtgc cccgctccgc gccgctcgc 840
gccgccccgc cgggctctga ctgaccgct tactcccaca ggtgagcggg cgggacggcc 900
cttctctcc gggctgtaat tagcgcttg ttaaatgac gcttgtttct tttctgtggc 960
tgcgtagaag cttgagggg ctccgggagc tagagcctct gctaaccatg ttcattgcctt 1020
cttcttttct ctacagctcc tgggcaacgt gctggttatt gtgaccggtg ttgcggcccc 1080
gcagcggccg cgcgctctc tccccgactc ggagccccctc ggcggcgccc ggcccaggac 1140
ccgcctagga gcgcaggagc cccagcgagc agacccaac gccgagaccc ccgccccggc 1200

cccgcgcgc ttcctcccga cgcagtttag gaccttggt cggaagagg tgggtgicgg 1260
ctgagaccgc cgtcctcagg acggttccat cagtgcctcg atcctgcccc actggaggag 1320
gaaggcagcc cgaacagcgc tcacctaaact aacagctgct gagagctggg ttccgtggcc 1380
atgcacctgg gactgccttg agaagcgtga gcaaaccgcc cagagtagaa gcgctagcca 1440

ccatggattg gggcacgctg cagacgatcc tggggggtgt gaacaaacac tccaccagca	1500
ttggaagat ctggctcacc gtctcttca ttttctcat tatgatctc gttgtggctg	1560
caaaggaggt gtggggagat gagcaggccg actttgtctg caacaccctg cagccaggct	1620
gcaagaacgt gtgctacgat cactacttcc ccatctccca catccggcta tgggccctgc	1680
agctgatctt cgtgtccacg ccagcgctcc tagtggccat gcacgtggcc taccggagac	1740
atgagaagaa gaggaagttc atcaaggggg agataaagag tgaatttaag gacatcgagg	1800
agatcaaaac ccagaaggtc cgcatcgaag gctccctgtg gtggacctac acaagcagca	1860
tcttcttccg ggtcatcttc gaagccgcct tcatgtacgt cttctatgtc atgtacgacg	1920
gcttctccat gcagcggctg gtgaagtga acgcctggcc ttgtcccaac actgtggact	1980
gctttgtgtc ccggcccacg gagaagactg tcttcacagt gttcatgatt gcagtgtctg	2040
gaatttgcac cctgctgaat gtcactgaat tgtgttattt gctaattaga tattgttctg	2100
ggaagtcaaa aaagccagtt ggatcccggg ctgactacaa agacatgac ggtgattata	2160
aagatcatga catcgactac aaggatgacg atgacaagta agaaatagac agcatgagag	2220
ggatgaggca acccgtgtc agctgtcaag gtcagtcgc tagcatttcc caacacaaag	2280
attctgacct taaatgcaac catttgaaac cctgttaggc ctgaggtgaa actccagatg	2340
ccacaatgga gctctgtcc cctaaagcct caaaacaaag gcctaattct atgcctgtct	2400
taattttctt tcaactaagt tagttccact gagaccccag gctgttaggg gttattgggtg	2460
taaggtactt tcatatttta aacagaggat atcggcattt gtttctttct ctgaggacaa	2520
gagaaaaaag ccaggttcca cagaggacac agagaagggt tgggtgtcct cctggggttc	2580
tttttgcaa ctttccccac gttaaagggt aacattgggt ctttcatttg ctttggaagt	2640
tttaatctct aacagtggac aaagttacca gtgccttaaa ctctgttaca ctttttgaa	2700
gtgaaaactt tgtagtatga taggttattt tgatgtaaag atgttctgga taccattata	2760
tgttccccct gtttcagagg ctgagattgt aatatgtaaa tggtagtca ttcgctacta	2820
tgatttaatt tgaatatgg tcttttggtt atgaatactt tgcagcacag ctgagaggct	2880
gtctgttgta ttcatgtgg tcatagcacc taacaacatt gtagcctcaa tcgagtgaga	2940
cagactagaa gttcctagt atggcttatg atagcaaatg gcctcatgtc aaatatttag	3000
atgtaatttt gtgaagaaa tacagactgg atgtaccacc aactactacc tgtaatgaca	3060
ggcctgtcca acacatctcc cttttccatg actgtggtag ccagcatcgg aaagaacgct	3120
gatttaaaga ggtcgttgg gaattttatt gacacagtac catttaatgg ggaggacaaa	3180
atggggcagg ggaggagaa gtttctgtcg ttaaaaacag atttggaag actggactct	3240

aaagtctgtt gattaaagat gagctttgtc tacttcaaaa gtttgtttgc ttacccttc 3300

agcctccaat tttttaagtg aaaatatagc taataacatg tgaaaagaat agaagctaag 3360

gtttagataa atattgagca gatctatagg aagattgaac ctgaatattg ccattatgct 3420

tgacatgggt tccaaaaaat ggtactccac atatttcagt gagggtaagt attttctgt 3480

tgtcaagaat agcattgtaa aagcattttg taataataaa gaatagcttt aatgatatgc 3540

ttgtaactaa aataattttg taatgtatca aatacattta aaacattaaa atataatctc 3600

tataataaga gctcgtgat cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc catctgttgt 3660

ttgccctcc cccgtgcctt ccttgaccct ggaaggtgcc actcccactg tcctttccta 3720

ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc tgggggtgg 3780

ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc 3840

ggtgggctct atggaagctt gaattcagct gacgtgcctc ggaccgctag gaaccctag 3900

tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg ctgcctcgct cactgaggcc gggcgaccaa 3960

aggtcgcccg acgcccgggc ttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcag 4018

<210> 84

<211> 4508

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary construct sequence

<400> 84

ctgcgcgctc gctcgtcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgtgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtea 180

ttagttcata gccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgctt 240

ggctgaccgc ccaacgacct cgcgccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta 300

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacggt aactgcccac 360

ttggcagtac atcaagtgt tcatatgcca agtacgccc ctattgacgt caatgacggt 420

aatggcccc cctggcatta tgcccagtac atgacctat gggactttcc tacttggcag 480

tacatctacg tattagtcac cgctattacc atgggtaagc ttccgcagaa tcctatcagt 540

ttccccctt cgtgcttgt gcacgagca ggaaggggct tggcaggttt tacctgccct 600

ctttctttc tgaaaagtct gggcctctc acccgaaag gaggcacctc ctgacgttc 660

cccagttgcg aaaagaggag gaagttggct gggccggggg ccgcgggggg caccctccgc 720

agatggcggg accccctgc cgccatggc aaaaacgagg cttgtctctc ccaccgccc	780
caaccttagt ccttggcaca ttgttgaaag taattgaata aaatcgaaa ttcgagaagg	840
cgttcgttcg gattggtgag attttgaggg gaaaaagaag cggggacttc gccggcacca	900
gcggcgcccc ctctcggcc accgttaacc cccattccag agggcactgc cccgccaccc	960
agcctaggtc cccctgcgag agcctcgcgg gcccgcgag cctccgcgac tcgaacagat	1020
cttcagtctt tggaggaatg cctgtttctc taacaataaa aaattaaaga agcgctcata	1080
aatgccaagt ctctcgcac tatcgaggat acagaggaca acgaccacag ccatccctga	1140
accccgcccc cggcacagcg ccggagccgg ggtctggggc gccgcttcct ggggggtccc	1200
gactctcagc cgcctccgct tcacccgggc cgccaagggg ctgggggagg cggcgctcgg	1260
ggtaaccggg ggagactcag ggcgctgggg gcacttgggg aactcatggg ggctcaaagg	1320
aactaggaga tcgggacctc gaaggggact tgggggttc ggggctttcg gggcggtcgc	1380
ggggttcgcg gaccgggaa gctctgagga ccagaggcc gggcgcgctc cccccgggc	1440
gccgccccct ccgttaactt cccagtctcc gaggaagag gcggggtgtg ggggtcgggtt	1500
aaaaggcgcc acggcgggag acaggtctcc tgggcaactg gctggttatt gtgaccggtg	1560
ttgcggcccc gcagcgcccc cgcgctctc tccccactc ggagccccctc ggcggcgccc	1620
ggcccaggac ccgcctagga gcgcaggagc ccagcgagc agacccaac gccgagacc	1680
ccgccccggc cccgcgcgc ttcctccga cgcagtttag gaccttgtt cgcgaagagg	1740
tgggtgicgg ctgagaccgc cgtctcagg acggttccat cagtgcctcg atcctgcccc	1800
actggaggag gaaggcagcc cgaacagcgc tcacctaaact aacagctgct gagagctggg	1860
ttccgtggcc atgcacctgg gactgccttg agaagcgtga gcaaaccgcc cagagtagaa	1920
gcgctagcca ccatggattg gggcacgctg cagacgatcc tggggggtgt gaacaaacac	1980
tccaccagca ttggaaagat ctggtcacc gtctcttca ttttcgcat tatgatctc	2040
gttgtggctg caaaggaggt gtggggagat gagcaggccg actttgtctg caacaccctg	2100
cagccaggct gcaagaactg gtgctacgat cactacttc ccatctcca catccggcta	2160
tgggcctgc agctgatctt cgtgtccacg ccagcgctcc tagtggccat gcacgtggcc	2220
taccggagac atgagaagaa gaggaagttc atcaagggg agataaagag tgaatttaag	2280
gacatcgagg agatcaaac ccagaaggtc cgcacgaag gctccctgtg gtggacctac	2340
acaagcagca tcttcttcg ggtcatcttc gaagccgct tcatgtacgt cttctatgtc	2400
atgtacgacg gcttctccat gcagcggctg gtgaagtga acgcctggcc ttgtcccaac	2460
actgtggact gctttgtgtc ccggcccacg gagaagactg tcttcacagt gttcatgatt	2520

gcagtgtctg gaatttgcac cctgctgaat gtcactgaat tgtgttattt gctaattaga 2580

tattgttctg ggaagtcaaa aaagccagtt ggatcccggg ctgactacaa agaccatgac 2640

ggtgattata aagatcatga catcgactac aaggatgacg atgacaagta agaaatagac 2700

agcatgagag ggatgaggca acccgtgctc agctgtcaag gctcagtcgc tagcatttcc 2760

caacacaaag attctgacct taaatgcaac catttgaaac ccctgtaggc ctgaggtgaa 2820

actccagatg ccacaatgga gctctgctcc cctaaagcct caaaacaaag gcctaattct 2880

atgcctgtct taattttctt tcacttaagt tagttccact gagacccag gctgttaggg 2940

gttattgggtg taaggtaact tcataattta aacagaggat atcggcattt gtttctttct 3000

ctgaggacaa gagaaaaaag ccaggttcca cagaggacac agagaagggt tgggtgtcct 3060

cctgggggtc tttttgcaa ctttccccac gttaaagggt aacattgggt ctttcatttg 3120

ctttggaagt tttaatctct aacagtggac aaagttacca gtgccttaaa ctctgttaca 3180

ctttttggaa gtgaaaactt tgtagtatga taggttattt tgatgtaaag atgttctgga 3240

taccattata tgttccccct gtttcagagg ctgagattgt aatatgtaa tggtagtca 3300

ttcgctacta tgatttaatt tgaaatatgg tcttttggtt atgaatactt tgcagcacag 3360

ctgagaggct gtctgttgta ttcatgtgg tcatagcacc taacaacatt gtagcctcaa 3420

tcgagtgaga cagactagaa gttcctagt atggcttatg atagcaaag gcctcatgtc 3480

aaatathtag atgtaatttt gtgtaagaaa tacagactgg atgtaccacc aactactacc 3540

tgtaatgaca ggctgtcca acacatctcc cttttccatg actgtggtag ccagcatcgg 3600

aaagaacgt gatttaaaga ggtcgttgg gaattttatt gacacagtac catttaatgg 3660

ggaggacaaa atggggcagg ggaggagaa gtttctgtcg ttaaaaacag atttgaaag 3720

actggactct aaagtctgtt gattaaagat gagctttgtc tacttcaaaa gttgtttgc 3780

ttaccccttc agcctccaat tttttaagtg aaaatatagc taataacatg tgaagaagaat 3840

agaagctaag gtttagataa atattgagca gatctatagg aagattgaac ctgaatattg 3900

ccattatgct tgacatggtt tccaaaaaat ggtactccac atatttcagt gagggttaagt 3960

attttctgt tgicaagaat agcattgtaa aagcattttg taataataaa gaatagcttt 4020

aatgatatgc ttgtaactaa aataattttg taatgtatca aatacattta aaacattaaa 4080

atataatctc tataataaga gctcgtgat cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc 4140

catctgttgt ttgcccctcc cccgtgcctt ccttgaccct ggaagggtgc actcccactg 4200

tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc 4260

tggggggtgg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg	4320
ctggggatgc ggtgggctct atggaagctt gaattcagct gacgtgcctc ggaccgctag	4380
gaacccttag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg ctgctcgtc cactgaggcc	4440
gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc ttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga	4500
gcgcgcag	4508
<210> 85	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary cloning site Q	
<400> 85	
ctcacccgt	9
<210> 86	
<211> 128	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary hGJB2 basal promoter	
<400> 86	
aagctctgag gaccagagg ccgggcgcgc tccgccgcg gcgccgccc ctccgtaact	60
ttcccagtct ccgagggaag aggcggggtg tgggtgcgg ttaaaaggcg ccacggcggg	120
agacaggt	128
<210> 87	
<211> 4745	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary construct sequence	
<400> 87	
ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccgcc	60
ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagagg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg	120
cggccgcacg cgtgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggta	180
ttagttcata gccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgct	240
ggctgaccgc ccaacgacc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta	300
acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggact atttacgta aactgcccac	360

ttggcagtac atcaagtgtat tcatatgccca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt 420
 aaatggcccc cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag 480

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atgggtcgag gtgagcccca cgttctgctt 540
 cactctcccc atctcccc cctccccacc cccaattttg tattatitta tttttaatt 600
 attttgtca gcgatggggg cggggggggg gggggcgcg gccaggcggg gcggggcggg 660
 gcgagggcg gggcggggg aggcggagag gtgcggcggc agccaatcag agcggcgcg 720
 tccgaaagt tcttttatg gcgagggcg ggcggcgcg gccctataaa aagcgaagcg 780
 cgcggcgggg gggagtcgct gcgttgctt cggcccgtc cccgctccg gccgcctcg 840
 gccgccccg ccggctctga ctgaccgct tactcccaca ggtgagcggg cgggacggc 900

cttctctcc gggctgtaat tagcgcttg ttaaatgacg gctcgtttct tttctgtggc 960
 tgcgtgaaag ccttaaagg ctccgggagg gccctttgtg cgggggggag cggctcggg 1020
 ggtgctgctg tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtcg gcccgctg cccggcggt 1080
 gtgagcgctg cgggcgcggc gcggggcttt gtgcgtccg cgtgtgcgc aggggagcg 1140
 ggccggggg ggtgccccg ggtgcggggg ggtgctgagg ggaacaaagg ctgctgctg 1200
 ggtgtgtgctg tgggggggtg agcagggggt gtgggcgcgg cggctcgggt gtaaccccc 1260
 cctgcacccc cctccccgag ttgctgagca cggcccggct tcgggtgcgg ggctccgtg 1320

ggggcgtggc gcggggctcg ccgtgccggg cggggggtgg cggcaggtgg gggtgccggg 1380
 cggggcgggg ccgcctcggg ccggggaggg ctcgggggag gggcgcgcg gccccggag 1440
 cgccggcggc tgtcgaggcg cggcgagccg cagccattgc cttttatggt aatcgtgca 1500
 gagggcgag ggacttctt tgtccaaat ctgtcggag ccgaaatctg ggaggcgccg 1560
 ccgcacccc tctagcggg gcggggcgaa gcggtgcgg gccggcagga aggaaatggg 1620
 cggggagggc cttcgtgct cgccgcgcg ccgtccctt ctcctctcc agcctcggg 1680
 ctgtcccg ggggacggct gccttcggg gggacggggc agggcgggt tcggcttctg 1740

gcgtgtgacc ggcggctcta gagcctctg taacctgtt catgccttct tcttttct 1800
 acagtcctg ggcaacgtg tggttattgt gaccggtgt gcggccccg agcgcccg 1860
 cgctccttc cccgactcg agccctcgg cggcgccccg cccaggacc gcctaggagc 1920
 gcaggagccc cagcgagag accccaacgc cgagacccc gcccgggccc cgccgcgtt 1980
 cctccgacg cagtttagga ccctgttcg cgaagagggt gtgtcggct gagaccgcg 2040
 tcctcaggac ggttccatca gtgcctgat cctgccccac tggaggagga aggcagccc 2100

aacagcgctc acctaactaa cagctgctga gagctgggtt ccgtggccat gcacctggga 2160
 ctgccttgag aagcgtgagc aaaccgcca gagtagaagc gctagccacc atggattggg 2220
 gcacgtgca gacgatcctg ggggtgtga acaaacactc caccagcatt ggaaagatct 2280
 ggctcaccgt cccttcatt tttcgattt tgatcctcgt tgtggctgca aaggaggtgt 2340
 ggggagatga gcaggccgac tttgtctgca acacctgca gccaggctgc aagaacgtgt 2400
 gctacgatca ctacttcccc atctcccaca tccggctatg ggccctgcag ctgatcttcg 2460
 tgtccacgcc agcgctccta gtggccatgc acgtggccta ccggagacat gagaagaaga 2520
 ggaagtcat caagggggag ataaagagtg aatttaagga catcgaggag atcaaaaccc 2580
 agaaggtccg catcgaaggc tccctgttgt ggacctacac aagcagcatc ttcttccggg 2640
 tcatcttcca agccgccttc atgtacgtct tctatgtcat gtacgacggc ttctccatgc 2700
 agcggttgt gaagtgaac gcctggcctt gtcccaacac tgtggactgc tttgtgtccc 2760
 ggcccacgga gaagactgac ttcacagtgt tcatgattgc agtgtctgga atttgcatcc 2820
 tgctgaatgt cactgaattg tgttatttgc taattagata ttgttctggg aagtcaaaaa 2880
 agccagttag atccgggct gactacaaag accatgacgg tgattataaa gatcatgaca 2940
 tcgactacaa ggatgacgat gacaagtaag agctcagtgt gagtctacc attgccaaac 3000
 tcgagcagtg aattctacca gtgccatagg atccagtgtg agttctacca ttgccaaagg 3060
 taccagtga attctaccag tgccatagtt aaccgcattg cccagtgtgt agattaagaa 3120
 atagacagca tgagagggat gaggcaaccc gtgctcagct gtcaaggctc agtcgctagc 3180
 atttcccaac acaaagattc tgaccttaaa tgcaaccatt tgaaacccct gtaggcctca 3240
 ggtgaaactc cagatgccac aatggagcct ctgctccct aaagcctcaa aacaaaggcc 3300
 taattctatg cctgtcttaa ttttcttca cttaagttag ttccactgag accccaggct 3360
 gttaggggtt attggtgtaa ggtactttca tattttaaac agaggatac ggcatttgtt 3420
 tctttctctg aggacaagag aaaaaagcca ggttccacag aggacacaga gaaggtttgg 3480
 gtgtcctcct ggggttcttt ttgccaactt tccccagtt aaagtgtaac attggttctt 3540
 tcatttgctt tggaagtttt aatctctaac agtggacaaa gttaccagtg ccttaaacctc 3600
 tgttacactt ttggaagtg aaaactttgt agtatgatag gttattttga tgtaaagatg 3660
 ttctggatac cattatatgt tccccgtt tcagaggctc agattgtaat atgtaaatgg 3720
 tatgtcattc gciactatga tttaatttga aatatggtct tttggttatg aatactttgc 3780
 agcacagctg agaggctgac tgttgtattc attgttgtca tagcacctaa caacattgta 3840

gcctcaatcg agtgagacag actagaagtt cctagtgatg gcttatgata gcaaatggcc 3900

tcatgtcaaa tatttagatg taattttgtg taagaaatac agactggatg taccaccaac 3960

tactacctgt aatgacaggc ctgtccaaca catctccctt ttccatgact gtggtagcca 4020

gcatcggaag gaacgctgat ttaaagaggt cgcttgggaa ttttattgac acagtacat 4080

ttaatgggga ggacaaaatg gggcagggga gggagaagtt tctgtcgtta aaaacagatt 4140

tggaaagact ggactctaaa gtctgttgat taaagatgag ctttgtctac ttcaaaagtt 4200

tgtttgctta ccccttcagc ctccaatttt ttaagtgaag ataatagctaa taacatgtga 4260

aaagaataga agctaaggtt tagataaata ttgagcagat ctataggaag attgaacctg 4320

aatattgcca ttatgcttga cgctgatcag cctcgactgt gccttctagt tgccagccat 4380

ctgttgtttg cccctccccc gtgccttcct tgaccctgga aggtgccact cccactgtcc 4440

tttcttaata aaatgaggaa attgcatcgc attgtctgag taggtgtcat tctattctgg 4500

ggggtgggtt ggggcaggac agcaaggggg aggattggga agacaatagc aggcatgctg 4560

gggatgcgtt gggctctatg gaagcttgaa ttcagctgac gtgcctcgga ccgctaggaa 4620

cccctagtga tggagtgggc cactccctct ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccggg 4680

cgaccaaagg tcgcccagc cccgggcttt gcccgggcgg cctcagttag cgagcgagcg 4740

cgacag 4745

<210> 88

<211> 4712

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary construct sequence

<400> 88

ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60

ctcagttagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgtcttcttc tggagtcttt tctggaataa ttctgggagt gggctcagcc 180

tgcgggagag taacattttt ataacttgat agatgtagct gagatgcctc ccagagggga 240

gaccgcctc tctccggca gctgtgcacg taggtttgtt cccagcagcc tggccagggt 300

ggtcacactg gtgtttctca tcttctttcc ccggagcgtt gactcctgcg cgtcctcttg 360

gaagactctt gacaggacgg gtgttttatg ggtgtgattc agtgcctctt tgcacagtt 420

caatgtggtg gtgttcaatc aacctttgta gcgttagcaa aatttgcctc agtcattccg 480

caggaatgtc tgtgtcttgc ttccaagaaa gcttgtaagt gccggcaaca ggccaagcag 540

ctcacaacc tgaccacaag cctgtgagta attgtggggc agcacttagc agtcttttat 600

tttcgactta ttaaagtctc atcttggcct caccttctcc ctggaagggtg gcgtgggtgg 660

gaaccactgg gtcagatctt tttcacctt gccgtggagc cagtttctg ttgcatgtgg 720

gggaagcaac atgtggtgaa gagtatagaa aacgaaaaca tgtgggtaca gtatgtataa 780

gtggaggga caaactcata attccaacta gtttctcatg agagactcat gaatcattgt 840

ggtagttctc aatataaact taatctaggc cggatgtggt ggctcacacc tgtaatctca 900

gcactctggg tggatcactt gaggtcagga gtttgagacc agtctgacca acatggagaa 960

accccatcgc tactaaaaat acaaaattat ccagatgtgg tggctcacac ctgtaatccc 1020

agcactttgg gaggtcaggc cgggtggatc acttgaggtc aggagtttga gaccagcctg 1080

accaacatgg agaaactgtg tctctactaa aaatacaaaa ttagctgggc gtggtgacgc 1140

atgctgttaa tcccagctat ttggaggccg aagcaggaag cttccgcaga atcctatcag 1200

tttccccctt tctgtctgtg tgcctcgagc aggaaggggc ttggcagggtt ttacctgccc 1260

tctttccttt ctgaaaagtc tgggcctcct caccgccaaa ggagtcacct ccttgagttt 1320

ccccagttgc gaaaagagga ggaagttggc tgggccgggg gccgcggggg gcaccctccg 1380

cagatggcgg gacccccctg ccggccatgg caaaaacgag gcttgtctct cccaccgccc 1440

ccaaccttag tccttggcac attgttgaat gtaattgaat aaaatcggaa attcgagaag 1500

gcgttcgttc ggattggtga gatcttgagg ggagaaagaa gcggggactt cgccggcacc 1560

agcggcgccc cctcctcggc caccgttaac cccattcca gagggcactg ccccgccacc 1620

cagcctaggt cccctcgca gagcctcgcg ggcccgcga gcctccgca ctgcaacaga 1680

tcttcagtc ttggaggaat gcctgtttct ctaacaataa aaaattaaag aagcgtcat 1740

aatgccaag tctctcgca ctatgcggag tacagaggac aacgaccaca gccatccctg 1800

aaccccgccc acggcacagc gccggagccg gggtctgggg cgccgcttcc tggggggtcc 1860

cgactctcag ccgccccgc ttcacccggg ccgccaaggg gctgggggag gcggcgctcg 1920

gggtaaccgg gggagactca gggcgtggg ggcacttggg gaactcatgg gggctcaaag 1980

gaactaggag atcgggacct cgaaggggac ttggggggtt cggggcttcc gggggcggtc 2040

gggggttcgc ggacccggga agctctgagg acccagaggc cgggcgcgt cgcgccgagg 2100

cgcgcccc tccgtaactt tccagtctc cgagggaaga ggcggggtgt ggggtgcggt 2160

taaaaggcgc cacggcgga gacaggtgtt gcggccccgc agcgcgccgc cgctctctc 2220

cccactcgg agccctcgg cggcgcccg cccaggacc gcctaggagc gcaggagccc 2280

cagcgagag accccaacgc cgagaccccc gccccggccc cgccgcgtt cctcccgacg 2340

cagagcaaac cgcccagagt agaagaccgg tcgctagcca ccatggattg gggcacgctg	2400
cagacgatcc tggggggtgt gaacaaacac tccaccagca ttggaaagat ctggctcacc	2460
gtcctcttca tttttcgcat tatgatcttc gttgtggctg caaaggaggt gtggggagat	2520
gagcaggccg acittgtctg caacacccctg cagccaggct gcaagaacgt gtgctacgat	2580
cactacttcc ccatctccca catccggcta tgggccctgc agctgatctt cgtgtccacg	2640
ccagcgctcc tagtggccat gcacgtggcc taccggagac atgagaagaa gaggaagttc	2700
atcaaggggg agataaagag tgaatttaag gacatcgagg agatcaaac ccagaaggtc	2760
cgcatcgaag gtcacctgtg gtggacctac acaagcagca tcttcttccg ggtcatcttc	2820
gaagccgcct tcatgtacgt cttctatgtc atgtacgacg gcttctccat gcagcggctg	2880
gtgaagtga acgcctggcc ttgtcccaac actgtggact gctttgtgtc ccggcccacg	2940
gagaagactg tcttcacagt gttcatgatt gcagtgtctg gaatttgcac cctgtgtaat	3000
gtcactgaat tgtgttattt gctaattaga tattgttctg ggaagtcaaa aaagccagtt	3060
ggatcccggt ctgactacaa agaccatgac ggtgattata aagatcatga catcgactac	3120
aaggatgacg atgacaagta agaaatagac agcatgagag ggatgaggca acccgtgctc	3180
agctgtcaag gtcagtcgc tagcatttcc caacacaaag attctgacct taaatgcaac	3240
catttgaaac cctgttaggc ctcaggtgaa actccagatg ccacaatgga gctctgctcc	3300
cctaaagcct caaaacaaag gcctaattct atgcctgtct taattttctt tcaacttaagt	3360
tagttccact gagaccccg gctgttaggg gttattggtg taaggtaact tcatatttta	3420
aacagaggat atcggcattt gtttctttct ctgaggacaa gagaaaaaag ccaggttcca	3480
cagaggacac agagaagggt tgggtgtcct cctgggggtt ttttgcctaa ctttcccac	3540
gttaaagggt aacattgggt ctttcatttg ctttgggaag tttaatctct aacagtggac	3600
aaagttacca gtgccttaaa ctctgttaca ctttttggaa gtgaaaactt ttagtatga	3660
taggttattt tgatgtaaag atgttctgga taccattata tgttccccct gtttcagagg	3720
ctcagattgt aatatgtaaa tggatatgca ttcgtacta tgatttaatt tgaaatatgg	3780
tcttttggtt atgaatactt tgcagcacag ctgagaggct gtctgttgta ttcattgtgg	3840
tcatagcacc taacaacatt gtagcctcaa tcgagtgaga cagactagaa gttcctagtg	3900
atggcttatg atagcaaat gcctcatgtc aaatathtag atgtaatttt gtgtaagaaa	3960
tacagactgg atgtaccacc aactactacc tgtaatgaca ggctgttcca acacatctcc	4020
cttttccatg actgtggtag ccagcatcgg aaagaacgct gatttaaaga ggtcgttgg	4080
gaattttatt gacacagtac catttaatgg ggaggacaaa atggggcagg ggaggagaaa	4140
gtttctgtcg ttaaaaacag atttggaag actggactct aaagtctgtt gattaaagat	4200

gagctttgtc tacttcaaaa gtttgtttgc ttacccttc agcctccaat tttttaagtg 4260
 aaaatatagc taataacatg tgaagaagaat agaagctaag gtttagataa atattgagca 4320
 gatctatagg aagattgaac ctgaatattg ccattatgct tgacatggtt tccaaaaaat 4380
 ggtactccac atatttcagt gagggtaagt attttcctgt tgtcaagaat agcattgtaa 4440

aagcattttg taataataaa gaatagcttt aatgatatgc ttgtaactaa aataattttg 4500
 taatgtatca aatacattta aaacattaaa atataatctc tataataaaa gcttgaattc 4560
 agctgacgtg cctcggaccg ctaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg 4620
 cgcgctcgtc cgctcactga ggccggggcga ccaaaggctg cccgacgccg gggttttgcc 4680
 cgggcggcct cagtgcgcga gcgagcgcg ag 4712

<210> 89

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary sNRP poly(A) signal sequence

<400> 89

aaataaaata cgaaatg 17

<210> 90

<211> 1188

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary GDF6 promoter

<400> 90

ccacaggtaa ctccgtcggc gtccacaggg gggcaggaga taccatactg cacagttgta 60
 cgtcttccat ctgtttggtg tagaaaaatc taaccactac aagaatgccg cgggcactgt 120
 ggcagacaga agcagcgcta cgccgcatcg cctttcagcg tgcaggccca ggaatgagcg 180
 aggcagtggg cggggaagac aggcacgggg aatctgggga cagataaagg aaactcgtga 240
 tggggcgagg ctgggctgaa gagaacaga ttggggtaga gctgcaaagg gaggggtcca 300

ctggaaggcg aggggggagg ccgggaagag agagggtggg aaggcagtgt gagatgggag 360
 ggcagtgtga gaagaaaagc aggctgggga agagggttg gaatgcagaa ggaacttggg 420
 gaaggaggaa gtctgcagg cgggaggga agaagagagg gggagcagct aaagtctgcg 480
 tcagaagagg ttggggactg cgagaggaga ggctggggcc tgcaggggag cgcagcagct 540
 tttagcatcg atccaaactc taaagactcg tggcctttgc ctgacctga gggtcgggaa 600

tagacgcctg tctttgtgga gagcgatacc caaccgagaa aatggggctg ttccgagctg 660
ggccctgcgc ctggcccagg gcgaggcttc tctggctccg ggctggcccc tgaggggcag 720

cacgcagcct gcagcagagg cgctgtctcc aagctgtctc ttgggggcgc cgccgccgct 780
tccctctctc ggggccgctc gctcccagga aagtggaggc ggctggcgag gaccgagagc 840
cggggccgcg ctgcggaggg accacacctc cgggagtctg agggggaccc tggcgcggcg 900
ggccagcctt tggggccggc agcgcccgcc ttccccgggt cagcgcttgc ggccccgcgc 960
gcgcgcaccg cccggcaacc ccgcgcgcgt cccgcggggg cgctgcgtct tctgccaca 1020
ccggcgacc gggccccctc tccccacac ctccggcccg caccaccgg ctctctctcc 1080
accctccca cccctctctt gccctccctc cccattctc cctcccggc gaggggcggg 1140

agggggcgtg gcggggccgg ggtttgtgtg gctgggaccc ggctcctc 1188

<210> 91
<211> 680
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> GFAP promoter
<400> 91

gaacatatcc tgggtgtgag taggggacgc tgctctgaca gaggtcggg gccctgagct 60
ggctctgtga gctggggagg aggcagacag ccaggccttg tctgcaagca gacctggcag 120
cattgggctg gccgcccccc agggcctctc ctctcatgcc agtgaatgac tcaccttggc 180
acagacacaa tgttcggggg gggcacagtg cctgcttccc gccgcacccc agccccctc 240
aatgccttc cgagaagccc attgagcagg gggcttgcac tgcaccccag cctgacagcc 300

tggcatcttg ggataaaagc agcacagccc cctaggggct gcccttgctg tgtggcgcca 360
ccggcggttg agaacaaggc tctattcagc ctgtgccag gaaaggggat caggggatgc 420
ccaggcatgg acagtgggtg gcaggggggg agaggagggc tgtctgcttc ccagaagtcc 480
aaggacacaa atgggtgagg ggagctctcc ccatagctgg gctgcggccc aacccccccc 540
cctcaggcta tgccaggggg tgttgccagg ggcacccggg catcgccagt ctagccact 600
ccttcataaa gccctcgcat ccagggagcg agcagagcca gagcaggttg gagaggagac 660
gcatcacctc cgctgctcgc 680

<210> 92
<211> 1404
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BACE Promoter

<400> 92

tgtgtctgca gggcttcatc tcctaagcac taaatgctaa attccccctc ccacgcccat	60
cgccactgtc ctcacggatc ctgcagcag cttcccaatc ggtctccctg tctccagcct	120
caccaccccc aactaagacc attcatgaaa acagagacaa ccaaggagac agtcacccaa	180
tgctgtccct tcagcttgca ttattttctg acaagacagc tctgccatcc atggaagcct	240
gtgtttgaag atctctgaca taaaggtccc ttgcagagct agacgtgatt ctaaaattgg	300
gaacacagga ataaaaatca aatcttgagt agaagtagct gaaaattgca gtgattcggg	360
gaagcttggc ttctaactcc ccactgtttg aagatgggct tgtttgtttt ttaaacagc	420
caacataatt cagctggagg aggtacaaag aattttctat tccttgtttc ttagaaaatc	480
gatggacttt agcttgctca attgtccccc ctgcccttag tatctaaat aaaataaccc	540
tcgttgcttg cattactcaa cgcatttctg cgtcttggcg tctatggcta aacgagtatt	600
aattagacag tccgcagaga gctggctggg gatagaaggg gaggtggggg agaagggcag	660
ggatcacagc agggctggact cgtggccctg atttgggac ctgacagcaa ctactaggt	720
ggcctgaggg ctgggtgccg ggggaggcag cgggttccag tagcatctga cctgcattag	780
ggacaggggc gcggcggagg gggcgaaggg gcggggggtg gggggaaggt ggctggggtg	840
aagcccagct tcgcagctag ctgtgggcaa cagagggagt aagggggggc aatgaggctg	900
gggccaggcg ccagcagcag ccacgcccc cactccccc gatttttagg gaaaattctc	960
caaagctctc gcacctcct ctgcctcctt ccaccctcca ccctcccagc ctccactgag	1020
acctctttaa aaccaccag gggccgccgg gggatgaggc cggggaacgg gctggactga	1080
gggcgggggc tcgggggcag cggacgggaa acgctcgaa agcagccaga cccggcgact	1140
gaaatgaggc ggaggagctt ggcgagggga ggcgcaggct cggaaaggcg cgcgaggctc	1200
caggctcctt ccgcatcac cgctctctc gctgacctcc gattcacccc cggaagctcc	1260
cgccactgcc gggcgaatag acccccgcgg accccaagc gcgcggggcc ggggccttag	1320
ttcaggccct cgctgccct ttaagggttc tcgaaacttt cccccggta tcagatgagc	1380
ctcgtcacat ccgttggccg tggc	1404

<210> 93

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DBI2 promoter

<400> 93

gaagaaacct gcatttctta cacttcagtg tactttcccc atatttaact ccaagatfff	60
tgtaatttg tttggttttc ctttctcaaa caaaattatg ctcagactga aaaccctaga	120
tttgttccct attgcatctt catttcttcc caaacattcc ataaaacgtg acctacatta	180
agtttagcaag ttaagtctga aagcgtctac cttccctggg gagggggaag gtgtaggcag	240
ggcagagatt tgtagtccag ccctcttgcc acaaattatg aattagagag gaatgacttt	300
gcttttttaa tgatctccag agaattttcc atcatttccc tctcttcacc cagctccttt	360
gcaaccactg ccagagaagt cttccttttag cttcttaaac atcgatccta aaacacttcc	420
agacacctgt gctgctcctt tcagttccca tggagattag gctgtgtaac aatctcgcaa	480
agacgttccc ctccgtctcc tcactctctt ttcaaaccct ttacgattt cccatctcac	540
tcagcatgac agtcaaagtc cctgtgatgg ccaacttctg catcacctag ccagtctgcc	600
accgcaaaaa ctctccagcc tcactttaca ctgtttctct gcttggaaac ttccctcccc	660
tccttgagga actttctcaa atgtcacctt cctcaatac tccccctctt ccatttaaaa	720
ctataaaactt ccaactctct aagcccttaa agtactctat atttaactta ttgtataaac	780
tactgtccct acttgtaagt tccaagattg cagggaattca cccgctttgt tcaactgtgt	840
ctgccaaggt ctagaacagt gcaagttacc caacaggagt tcaataaaca gccattcatt	900
taacaaatat ttgtgagca cttcgtcccg tccaagtttg ttaaatcaag acaataaga	960
caccgtccct gcctttaacg caccagatgg agaaatgcac cacagacata aatgtgcaat	1020
acaggcctga cactacggcc acaagcaagt caaagaacgt gccaaaagtt cagaggaaga	1080
agcctcggtc tcgcttttcg ggagaccagt ccagctttcc accatcacgc tgctcatcag	1140
ggaccatctc cgggggtctc ctctagacc caagggagga gcgggtcccg cccgccattc	1200
ccaggtctca gaggttactt gtccagagat gcaacttccg gcctcttcag gccgggcaag	1260
atttaaggaa agaaaagaaa cataaggacc tccgttcttc ggtctccgtc cctcccttt	1320
ccccgcgtg cccacactgt tcccggcgtc ccttcgggt actccggcg tttgcgaag	1380
cggtccacg tgggctcggg cggggttagc gccgcggcgg gggctgggca cgcccctagc	1440
gcatagctgg cttctgattg gctttcc	1467

<210> 94

<211> 1752

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> FABP3 promoter

<400> 94

taccattctg cctttcacct gatgttgcta tcctctctcc tcttgtttcc ttccacccat	60
cctttccctc ccacattact ctcttatccc accctatitt acaaccagta gcctagggaa	120
aagagcatag ctcaaatgag gaagaaggca ggacaggcag tcatggctta gctggactga	180
gctgcagtgc ttctcttctt ggggaagggg gtgcactgtc atctgctact gacacatccc	240
tccaaggcac tcagccctgc agggagcaac ctgattctat gactgacatc taatcttcac	300
attcaccttg caggaaggca agaagtgatc ccagcctcca gatggaaaga tcaaggccca	360
gagaaggta gtggtggttg gaggcctgag gtcacacagc agccaagtct ggagtcacta	420
gtcaaggtag ccttgactag ccaccccacc tccccctccc tgccccacca tggccctggg	480
agatctgttg tcctgtgagg gaaaggggct ccaggctggg ctgcatctga agcccctaga	540
tccagagact tcatttctta ggctatctat aaaatccacc ttcttttctt ttcccaggac	600
ccccataccc tgctcccagc atcgtctgcc tcagctaagc catggggatt gagagaccag	660
gcctggtgcc cagataaact gaccctgggt gaggggacag gggcccagaa tgggcaggta	720
gagactgaat actgaagaag aatctcttgg agtctgttag cagaagcaga tgggccttgc	780
ctgactattg gcaggcggac ctggtggtca gacctcagtg atcctcaggg accagtgaat	840
atttcaggct ggggctgagc atcacctgct cccttgcccc cacttatagg gcaaagggga	900
gtctaccagc ctactcactg atgacaaaact ggaaaagttt gtctgtctc tgctctggcc	960
ccacctgcc ctctccccta ctggaagtt cctttctga accactgact gccaaagctt	1020
gagggattaa ataatcatc tggcccaacc tcctaccata gatttgggaa cactgaagaa	1080
aagagactgg cccaaggta cagagaaggc aggggtgaaca ctgtcacagg gagagccagt	1140
gtagaataat ggtaagcca cgcaagctct agaaccactc tatctgagt ccaatcctgg	1200
ctgtcatctg gtacttgett cctggaacac atctggcctc agactcctga ggccaagaca	1260
cactccctgc cctaagactt gctggttcta tggcaggcag aggcagaaag agccccacca	1320
tcattcccag caaatgggaa aagttcccag ttgcagatat taggggtggg atggggcggg	1380
ggtagtcagc aaccatagac ttagacctg aagaggcaaa aaaggagggc catgttcttg	1440
ggtcagcaga gcttctactc agcttcttca gcctctagct ctttcttggt gctagtagca	1500
cattctctag tggaggcatc cagatggcag ggagggtcca ggaaacagct gaacatgctg	1560
agcaggcctc ccttgtcccc gctcccatg gcccatgga tcatccggtg ctgcagctca	1620
tctcattggc tggttcttgg ttactcatct ctctcttct ccatcttccc agcctgtggt	1680
tgccgtggaa acatagaaca gtgacctcac cataggatga gggtgggga gatgctgttc	1740
ttggcaggcg ct	1752

<210> 95

<211> 1255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> KLHL14 promoter

<400> 95

gaaacagcag ccattgatgt agctcagggt tctgtggatc tgtcatttgg agcatgttgg 60

ttctcctgtc tcagctgggc tcattcatgc atctgagttc agctattggg caatctgggg 120

aatgttttgt ccatgtgatg tgtcatcttc taccaggcta gcctgggctt catcacatgg 180

tatctggcag ggctctaaga gggagagttg aaacacacaa ggcctcttga agcttagact 240

cagaattggc acaaggtcgc ttctggcaca ttccattggg caaagcaagt tacaaggcca 300

gtcacattc aaggattagg taagtcgatt ccactcttga tgagaagtct gaaggatttg 360

gaacagtgtc caccatgcag taataaactc aataagtagt agccattatt attctgttag 420

aggttgccag gaaaagtfff atagtggaaa gaaatctgag ttactcttg agaggtaagt 480

ggaatttcta ttgttagaga atgaaggcct ctcaaaaaga cacagcctaa caatagggtgc 540

tgcagtttaa cagtggagcg tgtccagaac aggcctgcct tttaggcaag ggctagtgtc 600

tttcaggaca gacccaaacc ccaataacca aaacagaata aagtagtgtc ttagcatact 660

ttgagatcag actgtttctg catttcacag tgctgggggt gggggggagg tgtgggggga 720

agggaaaagc agcatacaca ttagtgaaa tctggaaaca acagccaaaa aaagtttgca 780

tattgcacag agcattgaa gatcataaat ctatgcatga gaaagatgta gtggaaattt 840

tgggggggat tagagtttat ttttgcac tctgtgagac agctactcat tcatccagat 900

cacagctaag aaaaaagctg gtcacagaaa ttagcagttt cagctcagca gcgaagtgcg 960

cagcctgtga aggagagag aaattgacta attagcaatg cgcactaaaa cttgacgggt 1020

ctttatagag agagagaaga gagagggaga gagagggaga gggaggagg gggggctcgc 1080

tttttccct tctttcttcc aaagatgttt gaaatcgcag tcatttacgc tcgacaattt 1140

ttacaatagc cttgagccat aattttgcga gtctctccag catccatccc cctgtatggt 1200

ctctctctac tggccaagca cgaccgtttc tctcccaac cgtggatttc ctatt 1255

<210> 96

<211> 1012

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP15 promoter

<400> 96

ccttcctcct ccagggccct ctgcagacca ggctgagatg gaggaacctg ctaaaatcga	60
tggagatgct tctagcctcc cagtaggagg cccagccat gccttcaacc tggcaggagg	120
tgtagccact cctcatcctt ggggtgcagg ttgggtgctg ctgttgtggt ccttcccaga	180
aactgccagt agagggcagc ctgggcatcc taatgcttac tctggttgtt acacaaagaa	240
aatatggggg tctactggcg gccacccac actcaccaga atctccactg tagtcccct	300
aacaaacagc ccttcacttc ctctcccact tcagcaattt gtattttgat gccattggcc	360
tcagatcaga gtgttttaaa tcatcacgcc ctggcttate cctggtcgag ccaggacacg	420
gggtgcttca gtgggtctgt caccctctct ccttgaagca tgttgctttt atttatttac	480
ttttactctc accctgctcc tgtaccagca ggggccactt caaagccaag gtacagggtg	540
ataacttgtg gtccagcatc agttttctcc acttctttct cccactcacc cccagcaagg	600
tgcttgggga gacttgagca gatgtttcat ttggcctgg ccagtggtg aaagccaggc	660
ctccaatgca ctgtgacctc tggcttcccc agcagcttcc ccagagaggc agagggagtc	720
ttcattcttc ccaggcgggg agaccacgcc ttccctgcct cctccctccg cggggggtcg	780
cgttggaggt cccccgcc ccctaggcgc tgggttggga gtgacgcggg gtgggctgga	840
gaggtttctt gccgtctggg aagcgtaaac ggaccgcca cctgtcgggc ctggccgcc	900
cgcacctgct tgtgagaagc ctgcggctgg ggcaccgcc ccggtccccg cccgggtccg	960
cgcattggga gcacactggc ctttaagag cgcggcggcc gcggcgcgcg gg	1012

<210> 97

<211> 1079

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> SPARC promoter

<400> 97

caggctacct ctacggctga ctgagtcatt cagcataggc tgccacgtct ctgggctggc	60
ggggccgtca ttattcctgg cctcactgca gctaaattga agaaacgttt ggtttgtggg	120
ccacgtcaag gaatgtgtaa gagctgccac gttgtcgggt ctgggttatt gggcttttcc	180
cctccttcag agaagatttc caggcgtgtg ggtggggttt cagaagaaaa ttgatgcctg	240
cgtgtgagtg ttccctggac ctggaccagc agcggcaata ttacagacc gggggttggg	300
gcagactgag ccaatctctg caccgtcaaa gttatggata cagagccctg gaaaaaggct	360
gaaggataag atagctgaca tttatgaagt gcttcattca ttagtcagtg ggccaaatgc	420

gtactttaca cttaggaag ctgaggctgg aggttgataa catgcctcaa gtcttctaga 480
gttaaataac tttagaccag gacccaagcc cagagtcttg actcaaaaac taggcctcct 540
aaacatcctc ttatatgagg ttaaatttca tcttctcttg tttggccttg gcctggttgg 600

tggatgctct gcttcgggga cccagggcca gatgacaatg ggttctttgt gcccttcaga 660
caatgggaag ggctgcctgg ggaaagatac agtaacaagg caacaggctg agtcagcctc 720
caatgtgctt gaaccttctt agcttggcag ccttgacatt cagccagcca caciaagggt 780
atatcaagga tgataccact agtagcagct tgtcttgtct gtacctctga acaagaaaga 840
ggctgttctg ggtcatccct ccaggcctgt ccagccctgg cactctgtga gtcggtttag 900
gcagcagccc cggaacagat gaggcaggca gggttgggac gtttggctcag gacagcccac 960
caggaggaag gaaatgaaag acagagacag ctttggctat gggagaagga ggaggccggg 1020

ggaaggagga gacaggagga ggagggacca cggggtggag gggagataga cccagccca 1079

<210> 98
<211> 1223
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> TSPAN8 promoter
<400> 98

ccaaggactc ttttttctaa acttcccttc atcttctagt ttgacgcctt tggtagggaaa 60
agtgtctgag ataaggaataa ggcatccttt cagtctcttg atactatctt gaagcgaggg 120
atggagaaag gcaaagagag acacaggaga agcgtatccc ctgggaacag gtgtctagtg 180
gagtcagta actcacagtc tctcagttcc gtcagcactg tcccttgggt cgcaaatttc 240
ttccattagc cttccacca gctgtatttc aaatggggct ggacaataat tgtggccagt 300

ggccttgtgt tgtttgtact tgcggactag tagttctcac ctgtctttct ctgactccta 360
ttagccactg ggatttcagc agctgggtta gccaatctta ctcaattcaa cattaagttg 420
cagtgggcta gaactcatgg gccgatitaa caagtgaat tctaccaaga tacatcaaaa 480
atagcaacag gactagatac tcagctcatt ttgttttatt tgtaataatac cagttgtggc 540
tttagtgcca gtcgtattca tctctctact acaaaatgag gctctataaa ggaaaatatt 600
gcaactggag tgaggaattt gaatcttata ggaaggaatt tgtcttctca tgaagacttc 660
agtttaccag aagtatctat tgaggaagtg ttacaagaa aatgtgccat ttagctttat 720

tctaaatttg cataataact gaaccaaaaca aaaaaatata gatagataga ttgttctatc 780
tatagataga tagggaacat tggcagtagg tggcagtaag ttcccctgag cacatggagg 840

acacagttaa atgcatttga ggtatgtggg aaatggttta aagcagaatt ttatgccaac	900
ttttagtaac ggaagcctaa caaatgtttg ttttttcaag tgagagaagc aagcaatctg	960
gaactattca taagcttatt ttctgtatcc ttaaacatat ttataatga atgtatgatt	1020
taaatagtaa gttaaagtgc tgggggtact gcacacctcc cttgcataca gtcaaacttc	1080
ttcagggtga tggggaagag gagttatagg ctgccaagca aaattgcaa actggtctca	1140
gaaattcact gcattggaga gcgcgggatc cttgcaacac tgactttagc agttaaacta	1200
gagtggttgg ggatgagtat tct	1223
<210> 99	
<211> 1087	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> VIM promoter	
<400> 99	
attcacaatg cattccctct gccaccaca ttaattatca actccttttc ctggcattta	60
ctcatccaac gcatggcccc acgttaactt tcagttccct ttctccccta caaatactcc	120
ataatccagc aaccctggga tccctgagat gatgaagagg accagtgcc attccaggag	180
acatcacgc agccctgagg aatcggctat gggcaccagc agggcacagt gccacacctc	240
gccaatgcct tgcctcctt ttccatagt agtcagtcag caagcgtgta gaagtgagtt	300
ccacactctc ttctcccat agggagatca cttttctcat tctaagggtt ccaggcacac	360
tcacaatggt ggcatittgt gagcagtggc ttgaataaag ggctctcaga aagcaagatg	420
taactcagag cataggctag cccaggaat gctcttgggg aatgacctgc agcctcccag	480
tgaagagag aataaaagaa agccccagca ggcgagctgg gcagtagaga gtcctgtaat	540
tccaccttgg caagcacct ttgcaagaac gaactgggat aaggtaaaca aaatatggcc	600
taaaagaggc ttgtccaaag aagtcagaat acgctcttca ttacctcta aatttcagta	660
caccataaat ctaaatactc aaaaaaacct gtgccttttc aatcaaggtc aattgcacga	720
attcttttgg aaacaggac ctatggcatt tccagacaa atcacctga accctgtact	780
gtgcattgct gtcctaaaa ccaagattc tgtcatttgt gttacataat tgcctttcat	840
ttgaactcat taatcaaat ggggttttta agcaaacct aattaattct ttaactggct	900
catccactga tctctgagtt ctattttgaa actacggacg tcgagtttcc tctttcacc	960
agaattttca gatcttgttt aaaaagttgg gtgtgttttc atggggggag ggggaagagc	1020
gagaggagac cagagggacg ggggcgggga ctctgcaaga aaaaccttcc cgtgcaatc	1080

gtgatct 1087

<210> 100

<211> 4634

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BACE2 construct

<400> 100

ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgtggttggt ctgcgagggc ttcattcctt aagcactaaa tgctaaattc 180

ccctccac gccatcgcc actgtcctca cggatcctcg cagcagcttc ccaatcggtc 240

tccctgtctc cagcctcacc accccaact aagaccattc atgaaaacag agacaaccaa 300

ggagacagtc acccaatgct gtccttcag ctgcatat tttctgaca gacagctctg 360

ccatccatgg aagcctgtgt ttgaagatct ctgacataaa ggtcccttgc agagctagac 420

gtgattctaa aattgggaac acaggaataa aaatcaaatc ttgagtagaa gtagctgaaa 480

attgcagtga ttccgggaag cttggcttct aactccccac tgtttgaaga tgggcttggt 540

tgttttttaa aacagccaac ataattcagc tggaggaggt acaaagaatt ttctattcct 600

tgtttctgta gaaatcgatg gactttagct tgtctaattg tccccctgc ctttagtata 660

taaaataaaa taacctcgt tgcctgcatt actcaacgca tttctgcgtc ttggcgtcta 720

tggctaaacg agtattaatt agacagtccg cagagagctg gctggggata gaaggggagg 780

tgggggagaa gggcagggat cacagcaggg tggactcgtg gccctgattt gggatcctga 840

cagcaactta ctaggtggcc tgagggtcgg gtgccagggg aggcagcggg ttccagtagc 900

atctgacctg cattagggac aggggcgcgg cggagggggc gaagggggcg ggggtggggg 960

gaaggtggct ggggtgaagc ccagcttcgc agctagctgt gggcaacaga gggagtaagg 1020

gggggcaatg aggttggggc caggcgccag cagcagccac gccccccacc tcccccgatt 1080

tttagggaaa attctcaaa gctctcgcat cctcctctgc ctccttcac cctccacct 1140

cccagctcc actgagacct ctttaaaacc acccaggggc cgccggggga tgaggccggg 1200

gaacgggctg gactgagggc gggggctcgg gggcagcgga cgggaaacgc ctcgaaagca 1260

gccagaccg gcgactgaaa tgaggcggag gagcttgcg aggggagggc caggctcgga 1320

aaggcgcgcg aggtccagg ctctctcccg atccaccgt ctctcgtg acctccgagt 1380

cacccccgga agtccccgc actgccgggc gaatagacc cgcgggacc ccaagcgcgc 1440

ggggccgggg ccctagtta gccctcgt gcccttttaa gggttctga aactttcccc 1500

ccggtatcag atgagcctcg tcacatccgt tggccgtggc aagctctgag gacccagagg 1560

ccgggcgcgc tccgcccgcg gcgccgcccc ctccgtaact ttcccagtct ccgaggggaag 1620

aggcgggggtg tgggggtgcgg ttaaaaggcg ccacggcggg agacaggtct caccggtcct 1680

acgctgttgc ggccccgcag cgccccgcgc ctctctccc cgactcggag cccctcggcg 1740

gcgccccgcc caggaccgcg ctaggagcgc aggagcccca gcgcagagac cccaacgccg 1800

agacccccgc cccggccccg ccgcgcttcc tcccgacga gtttaggacc ctgttgcgcg 1860

aagaggtggt gtgcggctga gaccgcgtc ctcaggacgg ttccatcagt gcctcgatcc 1920

tgccccactg gaggaggaag gcagcccgaa cagcgctcac ctaactaaca gctgctgaga 1980

gctgggttcc gtggccatgc acctgggact gccttgagaa gcgtgagcaa accgcccaga 2040

gtagaagcgc tagccaccat ggattggggc acgctgcaga cgatcctggg ggggtgtgaac 2100

aaacactcca ccagcattgg aaagatctgg ctaccgtcc tcttcatttt tcgcattatg 2160

atcctcgttg tggctgcaaa ggaggtgtgg ggagatgagc aggccgactt tgtctgcaac 2220

acctgcagc caggctgcaa gaacgtgtgc tacgatcact acttccccat ctcccacatc 2280

cggctatggg cctgcagct gatcttcgtg tccacgccag cgctcctagt ggccatgcac 2340

gtggcctacc ggagacatga gaagaagagg aagtccatca agggggagat aaagagtga 2400

tttaaggaca tcgaggagat caaaaccag aaggtccga tcgaaggctc cctgtggtgg 2460

acctacaaa gcagcatctt ctccgggtc atcttcgaag ccgccttcat gtacgtcttc 2520

tatgtcatgt acgacggctt ctccatgcag cggtcgtga agtgaacgc ctggccttgt 2580

cccaacactg tggactgctt tgtgtcccgg cccacggaga agactgtctt cacagtgttc 2640

atgattgcag tgictggaat ttgcatctg ctgaatgtca ctgaattgtg ttatttgcta 2700

attagatatt gtcttggaag gtcaaaaaag ccagttggat cccgggctga ctacaaagac 2760

catgacggtg attataaaga tcatgacatc gactacaagg atgacgatga caagtaagaa 2820

atagacagca tgagagggat gaggcaacc gtgctcagct gtcaaggctc agtcgctagc 2880

atttcccaac acaagattc tgaccttaaa tgcaaccatt tgaaaccct gtaggcctca 2940

ggtgaaactc cagatgccac aatggagctc tgcctcccta aagcctcaaa acaaaggcct 3000

aattctatgc ctgtcttaat tttctttcac ttaagttagt tccactgaga ccccaggctg 3060

ttaggggtta ttggtgtaag gtactttcat attttaaca gaggatatcg gcatttgttt 3120

ctttctctga ggacaagaga aaaaagccag gtccacaga ggacacagag aaggtttggg 3180

gtcctcctg gggttctttt tgccaacttt cccacgtta aaggtgaaca ttggttcttt 3240

catttgcttt ggaagtttta atctctaaca gtggacaaag ttaccagtgc cttaaactct 3300

gttacacttt ttggaagtga aaactttgta gtatgatagg ttattttgat gtaaagatgt 3360

tctggatacc attatatgtt cccctgttt cagaggtca gattgtaata tgtaaatggt 3420

atgtcattcg ctactatgat ttaatttgaa atatggcttt ttggttatga atactttgca 3480

gcacagctga gaggtgtctt gttgtattca ttgtggctcat agcacctaac aacattgtag 3540

cctcaatcga gtgagacaga ctagaagttc ctagtgatgg cttatgatag caaatggcct 3600

catgtcaaat atttagatgt aattttgtgt aagaaatata gactggatgt accaccaact 3660

actacctgta atgacaggcc tgtccaacac atctcccttt tccatgactg tggtagccag 3720

catcgaaag aacgctgatt taaagaggtc gcttgggaat tttattgaca cagtaccatt 3780

taatggggag gacaaaatgg ggcaggggag ggagaagttt ctgtcgttaa aaacagattt 3840

ggaaagactg gactctaag tctgttgatt aaagatgagc tttgtctact tcaaaagttt 3900

gtttgcttac cccttcagcc tccaattttt taagtgaata tatagctaata aacatgtgaa 3960

aagaatagaa gctaagggtt agataaataat tgagcagatc tataggaaga ttgaacctga 4020

atattgccat tatgcttgac atggtttcca aaaaatggta ctccacatat ttcagtgagg 4080

glaagtattt tctgttgtc aagaatagca ttgtaaaagc attttgtaat aataaagaat 4140

agctttaatg atatgcttgt aactaaaata attttgtaat gtatcaaata catttaaac 4200

attaaaataat aatctctata ataagagctc gctgatcagc ctgactgtg ccttctagtt 4260

gccagccatc tgttgtttgc ccctccccg tgccttcctt gacctggaa ggtgccactc 4320

ccactgtcct ttctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt 4380

ctattctggg ggggtgggtg gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca 4440

ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg aagcttgaat tcagctgacg tgcctcggac 4500

cgctaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctgctcact 4560

gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctgagtgagc 4620

gagcgagcgc gcag 4634

<210> 101

<211> 4697

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DBI2 construct

<400> 101

ctgcgcgctc gctcgtcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgigggtgaag aaacctgcat ttcttacact tcagtgtact ttccccatat 180

ttaactccaa gatttttggt aatttggttg gttttccttt ctcaaacaaa attatgctca 240

gactgaaaac cctagatttg ttccctattg catcttcatt ttttcccaaa cattccataa 300

aacgtgacct acattaagtt agcaagttaa gtctgaaagc gtctaccttc cctggggagg 360

gggaagggtg aggcaggga gagatttgta gtccagccct cttgccacaa attatgaatt 420

agagaggaat gactttgctt ttttaatgat ctccagagaa ttttccatca ttccctctc 480

ttcaccagc tcctttgcaa ccactgccag agaagtcttc ctttagcttc ttaaacatcg 540

atcctaaaac acttcagac acctgtgctg ctcccttcag ttcccatgga gattaggctg 600

tgtaacaatc tcgcaaagac gtccctctcc gtctctcat cctcttttca aacctttta 660

cgatttccca tctcactcag catgacagtc aaagtccctg tgatggcaa cttctgcac 720

acctagccag tctgccacc ccaaaactct ccagctcat cttacacttg ttctctgctt 780

ggaatcttc ctccctctc tgaggaactt tctcaaatgt caccttcct caatactccc 840

cctctccat ttaaaactat aaacttccaa ctctctaagc ccctaaagta ctctatattt 900

aacttattgt ataaactact gtccctactt gtaagttcca agattgcagg gattcacccg 960

ctttgttcac tgctgtctgc caaggtctag aacagtgcaa gttaccaac aggagttcaa 1020

taaacagcca ttcatTTAAC aaatatTTgc tgagcacttc gtcccgTCCA agtttGTTaa 1080

atcaagacaa ataagacacc gtccctgcct ttaacgcacc agatggagaa atgcaccaca 1140

gacataaatg tgcaatacag gcctgacact acggccacaa gcaagtcaaa gaacgtgcca 1200

aaagtTcaga ggaagaagcc tcggcttcgc ctttcgggag accagtccag ctttcacca 1260

tcacgtgct catcaggga catctccggg ggtctctct agacccaag ggaggagcgg 1320

gtccgcccc ccattccag gtctcagat ttacttgTcc agagatgcaa cttccggcct 1380

cttcaggccg ggcaagattt aaggaaagaa aagaaacata aggacctcg ttcttcggtc 1440

tccgtcccc ccccttcccc cgcgtgcccc acctgttccc ggcttccct tcggtactc 1500

ccggcgtttg cgcaagcgtt cccactggg ctcgggcggg gctagcgccg cggcgggggc 1560

tgggcacgcc ctiagcgcat agctggcttc tgattggctt tccaagctct gaggaccag 1620

aggccgggcg cgtccgccc gcggcgccgc ccctccgta actttccag tctccaggg 1680

aagaggcggg gtgtggggtg cggttaaaaag gcgccacggc gggagacagg tctaccggt 1740

gccaagcgt tcgggcccc cagcggccgc gcgtctctt ccccgactcg gagccctcg 1800

gcggcgcccc gccaggacc cgcctaggag cgcaggagcc ccagcgaga gacccaacg 1860

ccgagacccc cgccccggcc ccgccgcgct tcctcccgcac gcagtttagg acccttggtc	1920
gcgaagaggt ggtgtgcggc tgagaccgc gtcctcagga cggttccatc agtcctcga	1980
tcctgcccc ctggaggagg aaggcagccc gaacagcgct cacctaacta acagctgctg	2040
agagctgggt tcctggcca tgcacctggg actgccttga gaagcgtgag caaacgccc	2100
agagtagaag cgctagccac catggattgg ggcacgctgc agacgaccc ggggggtgtg	2160
aacaaacact ccaccagcat tggaaagatc tggtcaccg tcctcttcat ttttcgatt	2220
atgatcctcg ttgtggctgc aaaggagggtg tggggagatg agcaggccga ctttgtctgc	2280
aacacctgc agccaggctg caagaacgtg tgctacgac actacttccc catctccac	2340
atccggctat gggccctgca gctgatcttc gtgtccacgc cagcgctcct agtggccatg	2400
cacgtggcct accggagaca tgagaagaag aggaagtcca tcaaggggga gataaagagt	2460
gaatttaagg acatcgagga gatcaaac cagaaggctc gcatcgaagg ctccctgtgg	2520
tggacctaca caagcagcat cttcttccgg gtcactctcg aagccgcctt catgtacgc	2580
ttctatgtca tgtacgacgg cttctccatg cagcggctgg tgaagtcaa cgctggcct	2640
tgteccaaca ctgtggactg ctttgtgtcc cggcccacgg agaagactgt cttcacagt	2700
ttcatgattg cagtgtctgg aatttgcac ctgctgaatg tcaactgaatt gtgttatttg	2760
ctaattagat attgttctgg gaagtcaaaa aagccagttg gatcccgggc tgactacaaa	2820
gacctgacg gtgattataa agatcatgac atcgactaca aggatgacga tgacaagtaa	2880
gaaatagaca gcatgagagg gatgaggcaa cccgtgctca gctgtcaagg ctgagtcgt	2940
agcatttccc aacacaaaga ttctgacctt aaatgcaacc atttgaaacc cctgtaggcc	3000
tcaggtgaaa ctccagatgc cacaatggag ctctgtctcc ctaaagcctc aaaacaaagg	3060
cctaattcta tgctgtctt aattttctt cacttaagtt agttccactg agacccagg	3120
ctgttagggg ttattggtgt aaggtaactt catattttaa acagaggata tcggcatttg	3180
tttctttctc tgaggacaag agaaaaaagc caggttccac agaggacaca gagaaggttt	3240
gggtgtctc ctgggttct ttttgccaac tttcccacg ttaaaggatga acattggttc	3300
tttcatttgc ttggaagtt ttaatctcta acagtggaca aagttaccag tgccttaaac	3360
tctgttacac ttttggaag tgaaaacttt gtagtatgat aggttatatt gatgtaaaga	3420
tgttctggat accattatat gtccccctg ttccagaggc tcagattgta atatgtaaat	3480
ggtatgtcat tcgtactat gatttaattt gaaatatggt ctttggtta tgaatactt	3540
gcagcacagc tgagaggctg tctgttgtat tcatttgtgt catagcacct aacaacattg	3600
tagcctcaat cgagtgcagc agactagaag ttccatgtga tggttatga tagcaaatgg	3660
cctcatgtca aatatttaga tgtaattttg tgtaagaaat acagactgga tgtaccacca	3720

actactacct gtaatgacag gcctgtccaa cacatctccc ttttccatga ctgtggtagc 3780
cagcatcgga aagaacgctg atttaaagag gtcgcttggg aattttattg acacagtacc 3840
atttaaatggg gaggacaaaa tggggcaggg gagggagaag tttctgtcgt taaaaacaga 3900
tttgaaaga ctggactcta aagtctgttg attaaagatg agctttgtct acttcaaag 3960

ttgtttgtct tacccttca gcctccaatt ttttaagtga aaatatagct aataacatgt 4020
gaaaagaata gaagctaagg tttagataaa tattgagcag atctatagga agattgaacc 4080
tgaatattgc cattatgctt gacatgggtt ccaaaaaatg gtactccaca tatttcagtg 4140
agggtaahta ttttctgtt gtcaagaata gcattgtaaa agcattttgt aataataaag 4200
aatagcttta atgatatgct tgtaactaaa ataattttgt aatgtatcaa atacatttaa 4260
aacattaaaa tataatctct ataataagag ctgctgatac agcctcgact gtgccttcta 4320
gttgccagcc atctgttgtt tgccctccc ccgtgccttc cttgaccctg gaaggtgcca 4380

ctcccactgt cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc gcattgtctg agtaggtgtc 4440
attctattct ggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata 4500
gcaggcatgc tggggatgcg gtgggctcta tggaagcttg aattcagctg acgtgcctcg 4560
gaccgctagg aaccctagt gatggagtig gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc 4620
actgaggccg ggcgacaaa ggtcggccga cggccgggct ttgcccgggc ggcctcagtg 4680
agcgagcgag cgcgcag 4697

<210> 102
<211> 4982
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> FABP3 construct

<400> 102

ctgcgcgctc gctcgtcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtgcccggc 60
ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120
cggccgcacg cgtggttacc attctgcctt tcacctgatg ttgctatcct cctccctctt 180
gtttccttcc acccatcctt tccctccac attactctct tatccaccc tattttacaa 240
ccagtagcct agggaaaaga gcatagctca aatgaggaag aaggcaggac aggcagtcac 300
ggcttagctg gactgagctg cagtgttctt ccttctgggg aagggggtgc actgtcatct 360
gtactgaca catccctcca aggcactcag ccctgcaggg agcaacctga ttctatgact 420

gacatctaata cttcacattc accttgacag aaggcaagaa gtgatccag cctccagatg 480

gaaagatcaa ggcccagaga aggtcagtgg tggttggagg cctgaggtca cacagcagcc 540
 aagtctggag tactagtica aggtgacctt gactagccac cccacctccc ctccctgcc 600
 ccacatggc cctgggagat ctgttgctct gtgagggaag ggggctccag gctgggctgc 660
 atctgaagcc cctagatcca gagacttcat ttcttaggct atctataaaa tccaccttcc 720
 tttcttttcc caggaccccc atacctgct cccagcatcg tctgcctcag ctaagccatg 780
 gggattgaga gaccaggcct ggtgcccaga taaactgacc ctgggtgagg ggacaggggc 840

 ccagaatggg caggtagaga ctgaatactg aagaagaatc ctctggagtc tgttagcaga 900
 agcagatggg cttgctga ctattggcag gcggacctgg tggtcagacc tcagtgatec 960
 tcagggacca gtgaatatct caggctgggg ctgagcatca cctgctccct tggccccact 1020
 tatagggcaa aggggagctc accagcctac tcactgatga caaactggaa aagtttctcc 1080
 tgtctctgct ctggccccac ctgcccctct cccctacttg gaagtctctt tctgaacca 1140
 ctgactgcca aagcttgagg gattaaataa atcatctggc ccaacctcct accatagagt 1200
 tgggaacact gaagaaaaga gactggccca aggtcacaga gaaggcaggg tgaacactgt 1260

 cacagggaga gccagtgtag aataatggtt aagccacgca agctctagaa ccactctatc 1320
 tgagtcaaaa tcttggtgt catctggtag ttgcttctg gaacacatct ggcctcagac 1380
 tcttgaggcc aagacacact cctgcccata agacttgctg gttctatggc aggcagaggc 1440
 agaaagagcc ccacatcat tcccagcaaa tgggaaaagt tcccagttgc agatattagg 1500
 ggtgggatgg ggcgggggta gtcagcaacc atagacttag accctgaaga ggcaaaaaag 1560
 gagggccatg ttcttgggtc agcagagctt ctactcagct tcttcagcct ctactcttt 1620
 cctggtgcta gtagcacatt ctctagtga ggcattccaga tggcaggag ggtccaggaa 1680

 acagctgaac atgtgagca ggcctccctt gtccccctc ccatggccc catggatcat 1740
 ccggtgctgc agctcatctc attggtggc ttctggttac tcactctcc tcttctccat 1800
 ctcccagcc tgtggttgcc gtggaacat agaacagtga cctcaccata ggatgagggc 1860
 tggggagatg ctgttcttgg caggcgctaa gctctgagga cccagaggcc gggcgcgctc 1920
 cgcccgcggc gccgcccct ccgtaacttt cccagtctcc gaggaagag gcggggtgtg 1980
 ggggtgcggtt aaaaggcgcc acggcgggag acaggtctca ccggtccatc cacgttgcgg 2040
 cccgcgagc gccgcgct cctctccccg actcgagacc cctcggcggc gcccgccca 2100

 ggaccgcct aggagcgag gagccccagc gcagagacc caacgccag accccgccc 2160
 cggccccgc gcgttctc cgcagcagc ttaggacct tgttcgcaa gagtggtgt 2220
 gcggtgaga cccggtct caggacggtt ccatcagtgc ctgatactg cccactgga 2280
 ggaggaaggc agcccgaaca gcgctcacct aactaacgc tgcagagc tgggttccgt 2340

ggccatgcac ctgggactgc cttgagaagc gtgagcaaac cgcccagagt agaagcgcta 2400
 gccaccatgg attggggcac gctgcagacg atcctggggg gtgtgaacaa aactccacc 2460
 agcattggaa agatctggct caccgtctc ttcatttttc gcattatgat cctcgttgtg 2520

 gctgcaaagg aggtgtgggg agatgagcag gccgactttg tctgcaacac cctgcagcca 2580
 ggctgcaaga acgtgtgcta cgatcactac ttcccatct cccacatccg gctatgggcc 2640
 ctgcagctga tttcgtgtc cagccagcg ctctagtgg ccatgcacgt ggcctaccgg 2700
 agacatgaga agaagaggaa gttcatcaag ggggagataa agagtgaatt taaggacatc 2760
 gaggagatca aaaccagaa ggtccgcatc gaaggctccc tgtgtggac ctacacaagc 2820
 agcatcttct tccgggtcat cttcgaagcc gccttcatgt acgtcttcta tgtcatgtac 2880
 gacggcttct ccatgcagcg gctggtgaag tgcaacgcct ggccttgtcc caacactgtg 2940

 gactgctttg tgccccgcc caggagaag actgtcttca cagtgttcat gattgcagtg 3000
 tctggaattt gcatcctgct gaatgtcact gaattgtgtt atttgctaatt tagatatgtt 3060
 tctgggaagt caaaaaagcc agttggatcc cgggctgact acaaagacca tgacggtgat 3120
 tataaagatc atgacatcga ctacaaggat gacgatgaca agtaagaaat agacagcatg 3180
 agagggatga ggcaaccgt gctcagctgt caaggctcag tcgctagcat ttccaacac 3240
 aaagattctg accttaaatg caaccatttg aaaccctgt aggcctcagg tgaaactcca 3300
 gatgccaaa tggagctctg ctcccctaaa gcctcaaac aaaggcctaa ttctatgcct 3360

 gtcttaattt tctttcactt aagttagtgc cactgagacc ccaggctgtt aggggttatt 3420
 ggtgtaaggt actttcatat tttaaacaga ggatatcggc atttgtttct ttctctgagg 3480
 acaagagaaa aaagccagggt tccacagagg acacagagaa ggtttgggtg tcctcctggg 3540
 gttctttttg ccaactttcc ccacgttaaa ggtgaacatt ggttctttca ttgtctttgg 3600
 aagttttaat ctctaacagt ggacaaagt accagtgcct taaactctgt tacacttttt 3660
 ggaagtgaat acttttagt atgataggtt atttgatgt aaagatgttc tggataccat 3720
 tatatgttcc cctgtttca gaggtcaga ttgtaatatg taaatggtat gtcattcgt 3780

 actatgattt aatttgaat atggcttttt ggttatgaat actttgcagc acagctgaga 3840
 ggctgtctgt tgtattcatt gtggcatag cacctaacaa cattgtagcc tcaatcgagt 3900
 gagacagact agaagttcct agtgatggct tatgatagca aatggcctca tgtcaaatat 3960
 ttagatgtaa ttttgttaa gaaatacaga ctggatgtac caccaactac tacctgtaat 4020
 gacaggcctg tccaacacat ctcccttttc catgactgtg gtagccagca tcggaaagaa 4080
 cgctgattta aagaggtcgc ttgggaattt tattgacaca gtaccattta atggggagga 4140

caaaatgggg caggggaggg agaagtttct gtcgttaaaa acagatttgg aaagactgga 4200

ctctaaagtc tgttgattaa agatgagctt tgctacttc aaaagtttgt ttgcttacc 4260

cttcagcctc caatTTTTta agtgaaaata tagctaataa catgtgaaaa gaatagaagc 4320

taaggtttag ataaatatg agcagatcta taggaagatt gaacctgaat attgccatta 4380

tgcttgacat ggtttccaaa aaatgggtact ccacatattt cagtgagggt aagtattttc 4440

ctgttgtcaa gaatagcatt gtaaaagcat tttgtaataa taaagaatag ctttaatgat 4500

atgcttgtaa ctaaaataat tttgtaatgt atcaaataca tttaaaacat taaaatataa 4560

tctctataat aagagctcgc tgatcagcct cgactgtgcc ttctagtgtc cagccatctg 4620

ttgtttgccc ctccccctg ccttccttga ccttggaagg tgccactccc actgtccttt 4680

cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcat gtctgagtag gtgtcattct attctggggg 4740

gtgggtggg gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg 4800

atgcggtggg ctctatggaa gcttgaattc agctgacgtg cctcggaccg ctaggaaccc 4860

ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgtcgtc cgctcactga ggccgggcga 4920

ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc 4980

ag 4982

<210> 103

<211> 4485

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> KLHL14 construct

<400> 103

ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 60

ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagagg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

cggccgcacg cgtggtgaaa cagcagccat tgatgtagct cagggttctg tggatctgtc 180

atttgagca tgttggttct cctgtctcag ctgggctcat tcatgcatct gagttcagct 240

attgggcaat ctggggaatg ttttgtccat gtgatgtgtc atcttctacc aggctagcct 300

gggcttcac acatggtatc tggcagggct ctaagaggga gatttgaac acacaaggcc 360

tcttgaagct tagactcaga attggcaciaa ggtcgttctt ggcacattcc attggicaaa 420

gcaagtaca aggccagctc acattcaagg attaggtgag tcgattccac tcttgatgag 480

aagtctgaag gatttggaa agtgtccacc atgcagtaat aaactcaata agtagtagcc 540

attattattc tgttagaggt tgccaggaaa agttttatag tggaaagaaa tctgagtta 600

ctcttgagag gtaagtggaa ttcttatttg tagagaatga aggcctctca aaaagacaca	660
gcctaacaat aggtgctgca gtttaacagt ggagcgtgtc cagaacaggc tgccctttta	720
ggcaagggct agtgtctttc aggacagacc caaaccccaa ataccaaac agaataaagt	780
agtgtcttag catactttga gatcagactg ttcttgcatc tcacagtgtc gggggtgggg	840
gggaggtgtg gggggaaggg aaaagcagca taccaatgta gtgaaatctg gaaacaacag	900
ccaaaaaag ttgcatatt gcacagagca ctggaagatc ataaatctat gcatgagaaa	960
gatgtagtgg aaattttggg ggggattaga gtttattttt gtcatctctg tgagacagct	1020
actattcat ccagatcaca gctaagaaaa aagctggtca cagaaattag cagtttcagc	1080
tcagcagcga agtcgccagc ctgtgaaggc agagagaaat tgactaatta gcaatgcgca	1140
ctaaaacttg acggttcttt atagagagag agaagagaga gggagagaga gggagaggga	1200
gggagggggg gctcgttttt tcccttcttt tcttccaaag atgtttgaaa tcgcagtcac	1260
ttacgctcga caatttttac aatagccttg agccataatt ttgcgagtct ctccagcatc	1320
catccccctg tatggtctct ctctactggc caagcacgac cgtttctctc cccaaccgtg	1380
gatttctat taagctctga ggaccagag gccgggcgcg ctcgcccgc gccgcgcgcc	1440
cctccgtaac ttcccagtc tccgaggga gaggcggggt gtggggtgcg gttaaaaggc	1500
gccacggcgg gagacaggtc tcaccggtcc cgttctgttg cggccccgca gcgccgcgc	1560
gctcctctcc ccgactcgga gccctcggc gccgcgccgc ccaggaccgc ctaggagcgc	1620
caggagcccc agcgcagaga cccaacgcc gagacccccg ccccgcccc gccgcgttc	1680
ctcccagcg agtttaggac cttgttcgc gaagaggtgg tgtgcggtg agaccgcgt	1740
cctcaggacg gtccatcag tgcctcgatc ctgcccact ggaggaggaa ggcagcccga	1800
acagcgtca cctaactaac agctgctgag agctgggttc cgtggccatg cacctgggac	1860
tgcttgaga agcgtgagca aaccgcccag agtagaagcg ctaggccacca tggattgggg	1920
cacgtgcag acgacctgg ggggtgtgaa caaacactcc accagcattg gaaagatctg	1980
gctcacgctc ctcttcattt ttgcattat gatcctcgtt gtggctgcaa aggaggtgtg	2040
gggagatgag caggccgact ttgtctgcaa caccctgcag ccaggctgca agaactgtg	2100
ctacgatcac tacttccca tctccacat ccggtatgg gccctgcagc tgatcttcgt	2160
gtccagcca gcgtcttag tggccatgca cgtggcctac cggagacatg agaagaagag	2220
gaagttcatc aagggggaga taaagagtga atttaaggac atcgaggaga tcaaaacca	2280
gaaggtccgc atcgaaggct ccctgtggtg gacctacaca agcagcatct tcttcgggt	2340
catcttgaa gccgccttca tgtacgtctt ctatgtcatg tacgaggtt tctccatgca	2400

gcggtctggtg aagtgaacg cctggccttg tccaacact gtggactgct ttgtgtcccg 2460

gcccacggag aagactgtct tcacagtgtt catgattgca gtgtctggaa ttgcatcct 2520

gctgaatgtc actgaattgt gttatttgc t aattagatat tgttctggga agtcaaaaaa 2580

gccagttgga tcccgggctg actacaaaga ccatgacggg gattataaag atcatgacat 2640

cgactacaag gatgacgatg acaagtaaga aatagacagc atgagaggga tgaggcaacc 2700

cgtgtcagc tgtcaaggct cagtcgctag catttccaa cacaagatt ctgacctaa 2760

atgcaacat ttgaaacccc tgtaggcctc aggtgaaact ccagatgcca caatggagct 2820

ctgtccct aaagcctcaa aacaaaggcc taattctatg cctgtcttaa ttttcttca 2880

cttaagttag ttccactgag accccaggct gttaggggtt attggtgtaa ggtactttca 2940

tattttaaag agaggatctc ggcatattgt tcttctctg aggacaagag aaaaaagcca 3000

ggttccacag aggacacaga gaaggtttgg gtgtcctcct ggggttcttt ttgccaactt 3060

tccccacgtt aaaggtgaac attggttctt tcatttgcct tgggaagttt aatctctaac 3120

agtggacaaa gttaccagtg ccttaaacctc tgttacactt tttggaagtg aaaactttgt 3180

agtatgatag gttatttga tgtaaagatg ttctggatac cattatatgt tccccctgtt 3240

tcagaggctc agattgtaat atgtaaatgg tatgtcattc gctactatga ttttaattga 3300

aatatggtct tttggttatg aatactttgc agcacagctg agaggctgtc tgttgtattc 3360

atttgtgtca tagcacctaa caacattgia gcctcaatcg agtgagacag actagaagtt 3420

cctagtatg gcttatgata gcaaatggcc tcatgtcaaa tatttagatg taattttgtg 3480

taagaaatac agactggatg taccaccaac tactacctgt aatgacaggc ctgtccaaca 3540

catctccctt ttccatgact gtggtagcca gcatcggaag gaacgctgat ttaaagaggt 3600

cgcttgggaa ttttattgac acagtacat ttaatgggga ggacaaaatg gggcagggga 3660

gggagaagtt tctgtcgtta aaaacagatt tggaaagact ggactctaaa gtctgttgat 3720

taaagatgag ctttgtctac ttcaaaagt tttttgtta ccccttcagc ctccaatttt 3780

ttaagtgaag atatagctaa taacatgtga aaagaataga agctaaggt tagataaata 3840

ttgagcagat ctataggaag attgaacctg aatattgcca ttatgcttga catggtttcc 3900

aaaaaatggt actccacata tttcagttag ggttaagtatt ttcctgttgt caagaatagc 3960

attgtaaaag cattttgtaa taataagaa tagctttaat gatatgcttg taactaaaat 4020

aattttgtaa tgiatcaaat acatttaaaa cattaaaata taatctctat aataagagct 4080

cgctgatcag cctcgactgt gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctcccc 4140

gtgccttcct tgacctgga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa 4200
attgcatcgc attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggt ggggcaggac 4260
agcaaggggg aggattggga agacaatagc aggcattgtg gggatgcggt gggctctatg 4320
gaagcttgaa ttcagctgac gtgcctcgga ccgctaggaa cccctagtga tggagtggc 4380
cactccctct ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgcg 4440
cccgggcttt gcccgggcgg cctcagttag cgagcgagcg cgag 4485
<210> 104
<211> 4242
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP15 construct
<400> 104
ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccgc 60
ctcagttagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120
cggccgcacg cgtggctcct cctcctccag ggccctctgc agaccaggct gagatggagg 180
aacctgctaa aatcgatgga gatgttcta gcctccagt aggaggcccc agccatgcct 240
tcaacctggc aggaggtgta gccactctc atccttgggt tgcaggttgg gtgctgctgt 300
tgtgttcctt cccagaaact gccagtagag ggagcctgg gcatccta gcttactctg 360
gttgttacac aaagaaaata ttgggggtcac tggcgagccc acccacactc accagaatct 420

ccactgtagt cccctaaca aacagccctt cacttctct cccacttcag caatttgtat 480
tttgatgcca ttggcctcag atcagagtgt tttaaatcat cagccctgg cttatccctg 540
gtcgagccag gacacggggt gcttcagtgg gtctgtcacc ctctctcctt gaagcatgtt 600
gcttttattt atttactttt actctcacc tgctcctgta ccagcagggg ccacttcaaa 660
gccaaggtac aggtgtataa cttgtgttcc agcatcagtt ttctccactt ctttctccca 720
ctcaccccca gcaaggtgcc tggggagact tgagcagatg tttcatittg gcctggccag 780
tggtgaaag ccaggectcc aatgcactgt gacctctggc ttcgccagca gctttccag 840

agaggcagag ggagtcttca ttcttcccag gcggggagac cagccttcc ctgctctc 900
cctcccgagg gggctcgtt ggaggtcacc cccgccccct aggcgctggg ttgggagtga 960
cgcggggtgg gctggagagg tttcctgccg tctgggaagc gtaaacggac cgccacctg 1020
tcgggcctcg gccgcccga cctgtttgtg agaagcctgc ggctggggca ccgccccgg 1080
tccccgccg ggtccgcga ttgggagcac actggccctt taagagcgcg gcggccgcgg 1140
cgcgcgggaa gctctgagga cccagaggcc gggcgcgtc cgcccgcggc gccgccccct 1200

ccgtaacttt cccagtctcc gaggaagag gcgggtgtg gggtgcggtt aaaaggcgcc 1260

acggcgggag acaggtctca ccggtttcac tgggttgcgg cccgcagcg cccgcgcgt 1320

cctctccccg actcggagcc cctcggcggc gcccggccca ggacccgcct aggagcgag 1380

gagccccagc gcagagacct caacgccgag acccccgcc cgccccgcc gcgttctctc 1440

ccgacgcagt ttaggacct tgttcgcga gaggtgtgt gcggtgaga cccgcgtcct 1500

caggacggtt ccatcagtgc ctgcatctg cccactgga ggaggaaggc agcccgaaca 1560

gcgtcacct aactaacagc tgtgagagc tgggttccgt ggccatgcac ctgggactgc 1620

cttgagaagc gtgagcaaac cgcccagagt agaagcgcta gccaccatgg attggggcac 1680

gctgcagacg atcctggggg gtgtgaacaa aactccacc agcattggaa agatctggct 1740

caccgtctc ttcattttc gcattatgat cctcgttgtg gctgcaaagg aggtgtgggg 1800

agatgagcag gccactttg tctgcaacac cctgcagcca ggctgcaaga acgtgtgcta 1860

cgatcactac ttccccatct cccacatccg gctatgggcc ctgcagctga tcttcgtgtc 1920

cacgccagcg ctctagtgg ccatgcacgt ggccctaccg agacatgaga agaagaggaa 1980

gttcatcaag ggggagataa agagtgaatt taaggacatc gaggagatca aaaccagaa 2040

ggtccgcatc gaaggctccc tgtgtgggac ctacacaagc agcatcttct tccgggtcat 2100

cttcgaagcc gccttcatgt acgtcttcta tgtcatgtac gacggcttct ccatgcagcg 2160

gctgtgaag tgcaacgctt ggccttgtcc caacactgtg gactgctttg tgtccggcc 2220

cacggagaag actgtcttca cagtgttcat gattgcagtg tctggaattt gcacctctgt 2280

gaatgtcact gaatttgttt atttgctaatt tagatatgt tctgggaagt caaaaaagcc 2340

agttggatcc cgggctgact acaaagacca tgacggtgat tataaagatc atgacatcga 2400

ctacaaggat gacgatgaca agtaagaaat agacagcatg agagggatga ggcaaccgt 2460

gctcagctgt caaggtcag tcgctagcat ttccaacac aaagattctg accttaaatg 2520

caaccatttg aaacctgtt aggcctcagg tgaaactcca gatgccaca tggagctctg 2580

ctcccataa gcctcaaaa aaaggcctaa ttctatgcct gtcttaattt tctttcactt 2640

aagttagttc cactgagacc ccaggctgtt aggggttatt ggtgtaaggt actttcatat 2700

tttaaacaga ggatatcgcc atttgtttct ttctctgagg acaagagaaa aaagccaggt 2760

tccacagagg acacagagaa ggtttgggtg tcctctggg gttctttttg ccaactttcc 2820

ccacgttaaa gggaacatt ggttttttca ttgtcttgg aagttttaat ctctaacagt 2880

ggacaaagtt accagtgcct taaactctgt tacacttttt ggaagtgaag actttgtagt 2940

atgatagggtt attttgatgt aaagatgttc tggataccat tataatgttcc ccctgtttca	3000
gaggctcaga ttgtaatatg taaatgggtat gtcattcgct actatgattt aatttgaaat	3060
atggctctttt gggtatgaat actttgcagc acagctgaga ggctgtctgt tgtattcatt	3120
gtggatcatag cacctaacaa cattgtagcc tcaatcgagt gagacagact agaagttcct	3180
agtgatggct tatgatagca aatggcctca tgcaaatat ttagatgtaa ttttgttaa	3240
gaaatacaga ctggatgtac caccaactac tacctgtaat gacaggcctg tccaacacat	3300
ctcccttttc catgactgtg gtagccagca tcggaaagaa cgctgattta aagaggtcgc	3360
ttgggaattt tattgacaca gtaccattta atggggagga caaaatgggg caggggaggg	3420
agaagtttct gtcgttaaaa acagatttgg aaagactgga ctctaaagtc tgttgattaa	3480
agatgagctt tgctacttc aaaagtttgi ttgcttacc cttcagcctc caatttttta	3540
agtgaataa tagctaataa catgtgaaaa gaatagaagc taaggttttag ataaatattg	3600
agcagatcta taggaagatt gaacctgaat attgccatta tgcttgacat ggtttccaaa	3660
aaatggtact ccacatattt cagtgagggt aagtatttct ctgttgtcaa gaatagcatt	3720
gtaaaagcat tttgtaataa taaagaatag cttaaatgat atgcttgtaa ctaaaataat	3780
tttgtaatgt atcaaataca tttaaaacat taaaatataa tctctataat aagagctcgc	3840
tgatcagcct cgactgtgcc ttctagtgc cagccatctg ttgtttgcc ctccccctg	3900
ccttccttga cctggaagg tgccactccc actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt	3960
gcatcgcat gtctgagtag gtgtcattct attctggggg gtggggtggg gcaggacagc	4020
aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg atgcggtggg ctctatggaa	4080
gcttgaattc agctgacgtg cctcgaccg ctaggaaccc ctagtgatgg agttggccac	4140
tccctctctg cgcgctcgt cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgcc	4200
gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc ag	4242
<210> 105	
<211> 4309	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> SPARC construct	
<400> 105	
ctgcgcgtc gtcgctcac tgaggccgc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc	60
ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttctg	120
cggccgcacg cgtggtcagg ctacctctca ggctgactga gtcatgcagc ataggctgcc	180
acgtctctgg gctggcgggg ccgtcattat tcttgccctc actgcagcta aattgaagaa	240

acgttttggtt tgtgggccac gtcaaggaat gtgtaagagc tgccacgttg tcgggtctgg 300

gttattgggc ttttccctc cttcagagaa gatttccagg cgtgtgggtg gggtttcaga 360

agaaaattga tgctgcgtg tgagtgttcc ctggacctgg accagcagcg gcaatattac 420

agacccgggg gtgggggcag actgagccaa tctctgcacc gtcaaagta tggatacaga 480

gccctggaaa aaggctgaag gataagatag ctgacattta tgaagtgtt cattcatgta 540

gcagtgggcc aaatgcgtac tttaacttgg aggaagctga ggctggaggt tgataacatg 600

cctcaagtct tctagagta aataactttg acccaggacc caagcccaga gttctgactc 660

aaaaactagg ctcctaatac atcctcttat atgaggttaa atttcattct cctctgtttg 720

gccttggcct gggtgggtga tgctctgctt cggggaccca gggccagatg acaatgggtt 780

ctttgtgcc ttcagacaat gggaagggtc gcctggggaa agatacagta acaaggcaac 840

aggctgagtc agcctccaat gtgcttgaac cttcttagct tggcagcctt gacattcagc 900

cagccacaca aagggtatat caaggatgat accactagta gcagcttgtc ttgtctgtac 960

ctctgaacaa gaaagaggtc gttctgggtc atccctccag gcctgtccag ccctggcact 1020

ctgtgagtcg gtttaggcag cagccccgga acagatgagg caggcagggt tgggacgttt 1080

ggtcaggaca gcccaccagg aggaagaaaa tgaaagacag agacagcttt ggctatggga 1140

gaaggaggag gccgggggaa ggaggagaca ggaggaggag ggaccacggg gtggagggga 1200

gatagaccca gcccaaagct ctgaggacct agaggccggg cgcgctccgc ccgcggcgcc 1260

gccccctccg taactttccc agtctccgag ggaagaggcg gggtgtgggg tgcggttaaa 1320

aggcgccacg gcgggagaca ggtctcaccg gtatactctc gttgcggccc cgcagcgccc 1380

gcgcgctcct ctccccact cggagccccct cggcgcgccc cggcccagga cccgcctagg 1440

agcgaggag cccagcgca gagaccccaa cgccgagacc cccgccccgg ccccgccg 1500

cttctccccg acgcagttta ggaccttgt tcgcaagag gtggtgtgcg gctgagacct 1560

gcgtcctcag gacggttcca tcagtgcctc gatcctgccc cactggagga ggaaggcagc 1620

ccgaacagcg ctacctaac taacagctgc tgagagctgg gttccgtggc catgcacctg 1680

ggactgcctt gagaagcgtg agcaaaccgc ccagagtaga agcgctagcc accatggatt 1740

ggggcacgct gcagacgac ctgggggggtg tgaacaaaca ctccaccagc attggaaga 1800

tctggctcac cgtcctcttc atttttcgca ttatgatcct cgttgtggct gcaaaggagg 1860

tgtggggaga tgagcaggcc gactttgtct gcaacaccct gcagccaggc tgcaagaacg 1920

tgtgctacga tcaactctc cccatctccc acatccggt atgggccctg cagctgatct 1980

tcgtgtccac gccagcgctc ctagtggcca tgcacgtggc ctaccggaga catgagaaga	2040
agaggaagtt catcaagggg gagataaaga gtgaatttaa ggacatcgag gagatcaaaa	2100
cccagaaggt ccgcatcgaa ggctccctgt ggtggaccta cacaagcagc atcttcttcc	2160
gggtcatctt cgaagccgcc ttcatgtacg tcttctatgt catgtacgac ggcttctcca	2220
tgcagcggct ggtgaagtgc aacgcctggc cttgtcccaa cactgtggac tgctttgtgt	2280
cccggccac ggagaagact gtcttcacag tgttcagat tgcagtgtct ggaatttgca	2340
tcctgctgaa tgcactgaa ttgtgttatt tgctaattag atatgttctt gggaagtcaa	2400
aaaagccagt tggatccgg gctgactaca aagacatga cggtgattat aaagatcatg	2460
acatcgacta caaggatgac gatgacaagt aagaaataga cagcatgaga gggatgaggc	2520
aaccctgtgt cagctgtcaa ggctcagtcg ctagcatttc ccaacacaaa gattctgacc	2580
ttaaatgcaa ccatttgaaa cccctgtagg cctcaggtga aactccagat gccacaatgg	2640
agctctgtct ccctaaagcc tcaaaacaaa ggcctaattc tatgcctgtc ttaattttct	2700
ttcacttaag ttagttccac tgagaccca ggctgttagg ggttattggt gtaaggtact	2760
ttcataatctt aaacagagga tatcggcatt tgtttcttct tctgaggaca agagaaaaaa	2820
gccaggttcc acagaggaca cagagaaggt ttgggtgtcc tcctggggtt ctttttgcca	2880
actttcccca cgtaaaggt gaacattggt tctttcattt gctttggaag ttttaatctc	2940
taacagtgga caaagttacc agtgccttaa actctgttac actttttgga agtgaaaact	3000
ttgtagtatg ataggttatt ttgatgtaaa gatgttctgg ataccattat atgttcccc	3060
tgtttcagag gctcagattg taatatgtaa atggtatgtc attcgctact atgatttaat	3120
ttgaaatatg gtcttttgggt tatgaatact ttgcagcaca gctgagaggc tgtctgttgt	3180
attcattgtg gtcatagcac ctaacaacat ttagcctca atcgagttag acagactaga	3240
agttcctagt gatggcttat gatagcaaat ggcctcatgt caaatattta gatgtaattt	3300
tgtgtaagaa atacagactg gatgtaccac caactactac ctgtaatgac aggcctgtcc	3360
aacacatctc cttttccat gactgtggta gccagcatcg gaaagaacgc tgatttaaag	3420
aggctcgttg ggaattttat tgacacagta ccatttaatg gggaggacaa aatggggcag	3480
gggagggaga agtttctgtc gttaaaaaca gatttggaag gactggactc taaagtctgt	3540
tgattaaaga tgagctttgt ctacttcaaa agtttgtttg cttaccctt cagcctccaa	3600
ttttttaagt gaaaatatag ctaataacat gtgaaaagaa tagaagctaa ggtttagata	3660
aatattgagc agatctatag gaagattgaa cctgaatatt gccattatgc ttgacatggt	3720
ttccaaaaaa tggtaactca catatttcag tgagggttaag tattttcctg ttgtcaagaa	3780
tagcattgta aaagcatttt gtaataataa agaatagctt taatgatatg cttgtaacta	3840

aaataat ttt gtaatgtatc aaatacattt aaaacattaa aatataatct ctataataag 3900
 agctcgtcga tcagcctcga ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg ttgcccctc 3960
 ccccgctgctt tccttgacct tggaagggtgc cactcccact gtcctttcct aataaaatga 4020
 ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg gggtagggca 4080

 ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cggtagggctc 4140
 tatggaagct tgaattcagc tgacgtgctt cggaccgcta ggaacccta gtgatggagt 4200
 tggccactcc ctctctgcgc gctcgtcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc 4260
 gacgccccgg ctttgcccg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgagc 4309
 <210> 106
 <211> 4453
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TSPAN8 construct
 <400> 106
 ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc 60
 ctcatgtagc gagcgagcgc gcagagagg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg 120

 cgccgcacg cgtggtccaa ggactctttt ttctaaactt ccttcatct tctagttga 180
 cgcccttggt gggaaaagt tctgagataa ggaaaaggca tccttcagt tctctgatac 240
 tatcttgaag cgagggatg agaaaggcaa agagagacac aggagaagcg tatccctgg 300
 gaacagggtg ctagtggagt ccagtaactc acagtctctc agttccgtca gactgtccc 360
 ttgggtcgca aatttcttc attagccctt ccaccagtg tatttcaat ggggtggac 420
 aataatttg gccagtggc ttgtgttgt tgtacttgcg gactagtagt tctcacctgt 480
 ctttctctga ctctattag ccactgggat ttcagcagct ggttcagcca attctactca 540

 attcaacatt aagttgcagt gggctagaac tcatgggccg attaacaag tgaaattcta 600
 ccaagataca tcaaaaatag caacaggact agatactcag ctcatctgt tttatttga 660
 atataccagt tgggcttta gtgccagtct gattcatctc tctactaca aatgaggctc 720
 tataaaggaa aatattgcaa ctggagttag gaatttgaat cttataggaa ggaatttgc 780
 ttctcatgaa gacttcagtt taccagaagt atctattgag gaagtgtta caagaaatg 840
 tgccatttag cttatttcta aatttgata ataactgaac caacaaaaa aatatagata 900
 gatagattgt tctatctata gatagatagg gaacattggc agtaggtggc agtaagtcc 960

 cctgagcaca tggaggacac agttaaatgc atttgaggta tgtgggaaat ggtttaagc 1020

agaattttat gccaaactttt agtaacggaa gcctaacaaa tgtttgttct ttcaagttag 1080
 agaagcaagc aatctggaac tattcataag cttattttct gtatccttaa acatatttta 1140
 taatgaatgt atgattttaa tagtaagtta agtgtctggg ggtactgcac acctcccttg 1200
 catacagtca aactttctta ggggtgatggg gaagaggagt tataggctgc caagcaaaat 1260
 tgccaaactg gtctcagaaa ttactgcat tggagagcgc gggatccttg caacactgac 1320
 tttagcagtt aaactagagt ggttggggat gagtattcta agctctgagg acccagaggc 1380

 cgggcgcgct ccgcccgcgg cgccgcccc tccgtaactt tcccagtctc cgagggaaga 1440
 ggccgggtgt ggggtgcggt taaaaggcgc cacggcggga gacaggtctc accggtggca 1500
 ctctgttgcg gccccgcagc gcccgcgcgc tctctcccc gactcggagc cctcggcgg 1560
 cggccggccc aggaccgcc taggagcgca ggagccccag cgcagagacc ccaacgccga 1620
 gacccccgcc ccggccccgc cgccttctc cccgacgcag tttaggacct ttgttcgca 1680
 agagggtggt tgccgctgag acccgcgtcc tcaggacggt tccatcagtg cctcgatcct 1740
 gccccactgg aggaggaagg cagcccgaac agcgtcacc taactaacag ctgctgagag 1800

 ctgggttccg tgcccatgca cctgggactg ccttgagaag cgtgagcaaa ccgcccagag 1860
 tagaagcgt agccaccatg gattggggca cgctgcagac gatcctgggg ggtgtgaaca 1920
 aacactccac cagcattgga aagatctggc tcaccgtcct cttcattttt cgcattatga 1980
 tcctcgttgt ggctgcaaag gaggtgtggg gagatgagca ggccgacttt gtctgcaaca 2040
 ccctgcagcc aggctgcaag aacgtgtgct acgatacta cttccccatc tccacatcc 2100
 ggctatgggc cctgcagctg atcttcgtgt ccacgccagc gctcctagtg gccatgcacg 2160
 tggcctaccg gagacatgag aagaagagga agttcatcaa gggggagata aagagtgaat 2220

 ttaaggacat cgaggagatc aaaaccaga aggtccgcat cgaaggctcc ctgtgttgga 2280
 cctacacaag cagcatcttc ttccgggtca tcttcgaagc cgcttcatg tacgtcttct 2340
 atgtcatgta cgacggcttc tccatgcagc ggctggtgaa gtgcaacgcc tggccttgtc 2400
 ccaacactgt ggactgcttt gtgtcccgcc ccacggagaa gactgtcttc acagtgttca 2460
 tgattgcagt gtctggaatt tgcacctgc tgaatgtcac tgaattgtgt tatitgctaa 2520
 ttagatattg ttctgggaag tcaaaaaagc cagttggatc ccgggctgac taaaagacc 2580
 atgacggtga ttataaagat catgacatcg actacaagga tgacgatgac aagtaagaaa 2640

 tagacagcat gagagggatg aggcaaccgc tgctcagctg tcaaggctca gtcgctagca 2700
 ttccaaca caaagattct gacctaaat gcaaccattt gaaaccctg taggcctcag 2760
 gtgaaactcc agatgccaca atggagctct gctccctaa agctcaaaa caaaggccta 2820
 attctatgcc tgtcttaatt ttctttcact taagttagtt cactgagac ccaggtgt 2880

taggggttat tgggtgaagg tactttcata ttttaaacag aggatatcgg catttgtttc	2940
tttctctgag gacaagagaa aaaagccagg ttccacagag gacacagaga aggtttgggt	3000
gtcctcctgg ggttcttttt gccaaactttc cccacgttaa aggtgaacat tggttctttc	3060
atttgctttg gaagttttaa tctctaacag tggacaaagt taccagtgcc ttaaactctg	3120
ttacactttt tggaagtga aactttgtag tatgataggt tattttgatg taaagatgtt	3180
ctggatacca ttatatgttc cccctgtttc agaggctcag attgtaatat gtaaattgta	3240
tgtcattcgc tactatgatt taatttgaaa tatggctttt tggttatgaa tactttgcag	3300
cacagctgag aggctgtctg ttgtattcat tgtggtcata gcacctaaca acattgtagc	3360
ctcaatcgag tgagacagac tagaagttcc tagtgatggc ttatgatagc aaatggcctc	3420
atgtcaaata tttagatgta attttgtgta agaaatacag actggatgta ccaccaacta	3480
ctacctgtaa tgacaggcct gtccaacaca tctccctttt ccatgactgt ggtagccagc	3540
atcggaaaga acgctgattt aaagaggctcg ctgggaatt ttattgacac agtaccattt	3600
aatggggagg acaaaatggg gcaggggagg gagaagtttc tgtcgttaaa aacagatttg	3660
gaaagactgg actctaaagt ctgttgatta aagatgagct ttgtctactt caaaagtttg	3720
tttgcttacc ccttcagcct ccaatttttt aagtgaat atagctaata acatgtgaaa	3780
agaatagaag ctaaggttta gataaatatt gagcagatct ataggaagat tgaacctgaa	3840
tattgccatt atgcttgaca tggtttccaa aaaatggtac tccacatatt tcagtgaggg	3900
taagtatttt cctgttgta agaatagcat tgtaaaagca ttttgtaata ataaagaata	3960
gctttaatga tatgcttgta actaaaataa ttttgtaatg tatcaaatac atttaaaaca	4020
ttaaaatata atctctataa taagagctcg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagttg	4080
ccagccatct gttgtttgcc cctccccgt gccttccttg accctggaag gtgccactcc	4140
cactgtcctt tcttaataaa atgaggaaat tgcacgcat tgtctgagta ggtgtcattc	4200
tattctgggg ggtgggggtgg ggcaggacag caagggggag gattgggaag acaatagcag	4260
gcatgctggg gatgcggtgg gctctatgga agcttgaatt cagctgacgt gcctcggacc	4320
gctaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctcctctct gcgcgctcgc tcgctcactg	4380
aggccgggcg accaaaggtc gcccagcgc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgagcg	4440
agcgagcgcg cag	4453
<210> 107	
<211> 4317	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> VIM promoter

<400> 107

ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccgcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc	60
ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaac tccatcacta ggggttcctg	120
cggccgcacg cgtggtattc acaatgcatt cctctgccc accacattaa ttatcaactc	180
cttttcctgg catttactca tccaacgcac ggccccacgt taactttcag ttcctttct	240
cccctacaaa tactccataa tccagcaacc ctgggatccc tgagatgatg aagaggacca	300
gtgccattc caggagacat caccgcagcc ctgaggaatc ggctatgggc accagcaggg	360
cacagtgcca cactcgcga atgccttgic ctcttttcc atagttagtc agtcagcaag	420
cgtgtagaag tgagttccac actctcttcc tcccataggg agatcacttt tctattcta	480
agggttccag gcacactcac aatggtggca ttgctgagc agtggcttga ataaagggct	540
ctcagaaagc aagatgtaac tcagagcata ggctagcccc aggaatgctc ttggggaatg	600
acctgcagcc tcccagtga agagagaata aaagaaagcc ccagcaggcg agctgggcag	660
tagagagtcc tgtaattcca ctttggcaag caccatttgc aagaacgaac tgggataagg	720
taaacaaaat attgccataa agaggcttgi ccaaagaagt cagaatacgc tcttcattta	780
cctctaaatt tcagtacacc ataatctaa atactcaaaa aaacctgtgc cttttcaatc	840
aaggtaatt gcacgaattc ttttggaaaa caggacctat ggcatttccc agacaaatca	900
ccgtgaaccc tgiactgtgc attgctgtcc taaaatccaa agattctgtc atttgttta	960
cataattgcc tttcatttga actcattaat caaattgggg tttttaagca acacctaatt	1020
aattctttaa ctggctcatc cactgatcac tgagtctat ttgaaacta cggacgtcga	1080
gtttctctt tcaccagaa ttttcagatc ttgtttaaaa agttgggtgt ggtttcatgg	1140
ggggaggggg aagagcgaga ggagaccaga gggacggggg cggggactct gcaagaaaaa	1200
ccttcccgtt gcaatcgtga tctaagctct gaggaccag aggcggggcg cgctccgcc	1260
gcggcgccgc cccctccgta actttcccag tctccgaggg aagaggcggg gtgtggggtg	1320
cggttaaaag gcgccacggc gggagacagg tctcacgggt tttcaggtgt tgcggccccg	1380
cagcgccgcg gcgtcctct ccccgactcg gagcccctcg gcggcgcccg gccagggacc	1440
cgctaggag cgcaggagcc ccagcgcaga gaccccaacg ccgagacccc cgccccggcc	1500
ccgccgcgt tctcccgcac gcagtttagg acccttggtc gcgaagaggt ggtgtgcggc	1560
tgagaccgc gtctcagga cggttccatc agtgcctcga tctgcccc ctggaggagg	1620
aaggcagccc gaacagcgt cacctaacta acagctgctg agagctgggt tccgtggcca	1680
tgcacctggg actgccttga gaagcgtgag caaacgccc agagtagaag cgctagccac	1740

catggattgg ggcacgctgc agacgatacct ggggggtgtg aacaaacact ccaccagcat	1800
tggaaagatc tggctcaccg tcctcttcat ttttcgcatt atgacctcg ttgtggctgc	1860
aaaggagggtg tggggagatg agcaggccga ctttgtctgc aacacctgc agccaggctg	1920
caagaacgtg tgctacgac actacttccc catctccac atccggctat gggccctgca	1980
gctgatcttc gtgtccacg cagcgtcct agtggccatg cacgtggcct accggagaca	2040
tgagaagaag aggaagttca tcaaggggga gataaagagt gaatttaagg acatcgagga	2100
gatcaaaacc cagaaggctc gcacgaagg ctccctgtgg tggacctaca caagcagcat	2160
cttcttcgg gtcatcttcg aagccgctt catgtacgtc ttctatgtca tgtacgacgg	2220
cttctccatg cagcggctgg tgaagtcaa cgcctggcct tgtccaaca ctgtggactg	2280
cttttgttcc cgccccacgg agaagactgt cttcacagtg ttcatgattg cagtgtctgg	2340
aatttgatc ctgctgaatg tcaatgaatt gtgttatttg ctaattagat attgttctgg	2400
gaagtcaaaa aagccagttg gatcccggtc tgactacaaa gaccatgacg gtgattataa	2460
agatcatgac atcgactaca aggatgacga tgacaagtaa gaaatagaca gcatgagagg	2520
gatgaggcaa cccgtgtcga gctgtcaagg ctgagtcgt agcatttccc aacacaaaga	2580
ttctgacctt aaatgcaacc atttgaaacc cctgtaggcc tcaggtgaaa ctccagatgc	2640
cacaatggag ctctgtccc ctaaagctc aaaacaaagg cctaattcta tgctgtctt	2700
aattttcttt cacttaagtt agttccactg agaccccagg ctgttagggg ttatttgtgt	2760
aaggtacttt catattttaa acagaggata tcggcatttg tttctttctc tgaggacaag	2820
agaaaaaagc caggttccac agaggacaca gagaaggttt ggggtgtctc ctgggttct	2880
ttttgccaac ttccccacg ttaaagggtga acattgggtt tttcatttgc ttgggaagtt	2940
ttaatctcta acagtggaca aagttaccag tgccttaaac tctgttacac tttttggaag	3000
tgaaaacttt gtagtatgat aggttatatt gatgtaaaga tgttctggat accattatat	3060
gttccccctg tttcagagcg tcagattgta atatgtaaat ggtatgtcat tcgtactat	3120
gatttaattt gaaatatggt cttttggtta tgaatacttt gcagcacagc tgagaggctg	3180
tctgttgtat tcatttgtgt catagcacct aacaacattg tagcctcaat cgagtgagac	3240
agactagaag ttcttagtga tggcttatga tagcaaatgg cctcatgtca aatatttaga	3300
tgtaattttg tgtaagaaat acagactgga tgtaccacca actactacct gtaatgacag	3360
gcctgtccaa cacatctccc ttttccatga ctgtggtagc cagcatcgga aagaacgctg	3420
atttaaagag gtcgcttggg aattttattg acacagtacc atttaatggg gaggacaaaa	3480

tggggcaggg gagggagaag tttctgtcgt taaaaacaga tttggaaaga ctggactcta 3540

aagtctgttg attaaagatg agctttgtct acttcaaaag tttgtttgct tacccttca 3600

gcctccaatt ttttaagtga aaatatagct aataacatgt gaaaagaata gaagctaagg 3660

tttagataaa tattgagcag atctatagga agattgaacc tgaatattgc cattatgctt 3720

gacatggttt ccaaaaaatg gtactccaca tatttcagtg agggtaagta ttttcctgtt 3780

gtcaagaata gcattgtaaa agcattttgt aataataaag aatagcttta atgatatgct 3840

tgtaactaaa ataattttgt aatgtatcaa atacatttaa aacattaaaa tataatctct 3900

ataataagag ctgctgatac agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt 3960

tgccctccc ccgtgccttc cttgaccttg gaaggtgcca ctccactgt cctttcctaa 4020

taaaatgagg aaattgcacg gcattgtctg agtaggtgtc attctattct ggggggtggg 4080

gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg 4140

gtgggctcta tggaagcttg aattcagctg acgtgcctcg gaccgctagg aaccctagt 4200

gatggagtgg gccactccct ctctgcgcgc tcgtcgtc actgaggccg ggcgacaaaa 4260

ggtcgcccga cgcccgggct ttgccggggc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcag 4317

<210> 108

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary barcode

<400> 108

cctacgct 8

<210> 109

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary barcode

<400> 109

gccaaagc 8

<210> 110

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary barcode

<400> 110

ccatccac

8

<210> 111

<211>

> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary barcode

<400> 111

cccgttct

8

<210> 112

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary barcode

<400> 112

ttcactgg

8

<210> 113

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary barcode

<400> 113

atactctc

8

<210> 114

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary barcode

<400> 114

ggcacttc

8

<210> 115

<211> 8

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary barcode	
<400> 115	
tttcaggt	8
<210> 116	
<211> 145	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic sequence	
<400> 116	
aggaaccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg	60
ccgcccgggc aaagcccgga cgctgggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc	120
gagcgcgag agaggagtg gccaa	145
<210> 117	
<211> 678	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Exemplary Human GJB2 cDNA coding sequence	
<400> 117	
atggattggg gcacgctgca gacgatcctg ggggggtgtga acaaacactc caccagcatt	60
ggaaagatct ggctcaccgt cctcttcatt ttctgcatta tgatcctcgt tgtggctgca	120
aaggagggtg ggggagatga gcaggccgac ttgtgtctgca acaccctgca gccaggctgc	180
aagaacgtgt gctacgatca ctacttcccc atctcccaca tccggctatg ggccctgcag	240
ctgatcttcg tgtccacgcc agcgtccta gtggccatgc acgtggccta ccggagacat	300
gagaagaaga ggaagtccat caagggggag ataaagagtg aatttaagga catcgaggag	360
atcaaaaccc agaaggtccg catcgaaggc tcctgttgtt ggacctacac aagcagcatc	420
ttcttcgggg tcatcttcga agccgccttc atgtacgtct tctatgtcat gtacgacggc	480
ttctccatgc agcggcttgt gaagtgaac gcctggcctt gtcccaacac tgtggactgc	540
tttgtgtccc ggcccacgga gaagactgtc ttcacagtgt tcatgattgc agtgtctgga	600
atgtgcatcc tgctgaatgt cactgaattg tgttatttgc taattagata ttgttctggg	660
aagtcaaaaa agccagtt	678

<210> 118

<211> 681

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Human GJB2 cDNA coding sequence

<400> 118

```

atggattggg gcacgctgca gacgatcctg ggggggtgtga acaaacactc caccagcatt      60
ggaaagatct ggctcaccgt cctcttcatt ttctgcatta tgatcctcgt tgtggctgca      120
aaggaggtgt ggggagatga gcaggccgac ttgtgtctgca acaccctgca gccaggtgc      180

aagaacgtgt gctacgatca ctacttcccc atctcccaca tccggctatg ggccctgcag      240
ctgatcttcg tgtccacgcc agcgcctcta gtggccatgc acgtggccta ccggagacat      300
gagaagaaga ggaagtcat caagggggag ataaagagtg aatttaagga catcgaggag      360
atcaaaaccc agaaggtccg catcgaaggc tcctgttgtt ggacctacac aagcagcatc      420
ttcttcgggg tcatcttcga agccgccttc atgtacgtct tctatgtcat gtacgacggc      480
ttctccatgc agcggcttgt gaagtgaac gcctggcctt gtccaacac tgtggactgc      540
tttgtgtccc ggcccacgga gaagactgtc ttcacagtgt tcatgattgc agtgtctgga      600

atttgcattc tgctgaatgt cactgaattg tgttatttgc taattagata ttgttctggg      660
aagtcaaaaa agccagtta a

```

<210> 119

<211> 3074

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary spliced Human GJB2 isoform 1 cDNA including
untranslated regions

<400> 119

```

gttgcgggccc cgcagcggcc gcgcgtcctt ctccccgact cggagcccct cggcggcgcc      60
cggcccagga cccgcctagg agcgcaggag cccagcgca gagaccccaa cgccgagacc      120
cccgccccgg cccgcgcggt ctctctcccg acgcagagca aaccgcccag agtagaagat      180

ggattggggc acgctgcaga cgatcctggg ggggtgtgaac aaactcca ccagcattgg      240
aaagatctgg ctaccgtgc tcttcatttt tcgcattatg atcctcgttg tggtgcaaa      300
ggaggtgtgg ggagatgagc aggccgactt tgtctgcaac accctgcagc caggctgcaa      360
gaacgtgtgc tacgatcact acttccccat ctccacatc cggctatggg ccctgcagct      420

```


gatcttcgtg tccacgccag cgctcctagt ggccatgcac gtggcctacc ggagacatga 480
gaagaagagg aagttcatca agggggagat aaagagtga ttaaggaca tcgaggagat 540
caaaacccag aaggctccga tcgaaggctc cctgtggtgg acctacaca gcagcatctt 600

cttccgggtc atcttcgaag cgccttcat gtacgtcttc tatgtcatgt acgacggctt 660
ctccatgcag cggtctgtga agtgcaacgc ctggccttgt cccaactctg tggactgctt 720
tgtgtcccgg cccacggaga agactgtctt cacagtgttc atgattgcag tgtctggaat 780
ttgcgttgcg gccccgcagc gccccgcgc tcctctcccc gactcggagc ccctcggcgg 840
cgccccggcc aggacccgcc taggagcgca ggagccccag cgcagagacc ccaacgccga 900
gacccccgcc cggccccgc cgcgttctt cccgacgcag agcaaaccgc ccagagtaga 960
agatggattg gggcacgctg cagacgatcc tggggggtgt gaacaaacac tccaccagca 1020

ttggaagat ctggctcacc gtctcttca ttttctcat tatgacctc gttgtggctg 1080
caaaggaggt gtggggagat gagcaggccg actttgtctg caacacctg cagccaggct 1140
gcaagaacgt gtgctacgat cactacttcc ccacttccca catccggcta tgggacctgc 1200
agctgatctt cgtgtccacg ccagcgctcc tagtggccat gcacgtggcc taccggagac 1260
atgagaagaa gaggaagttc atcaaggggg agataaagag tgaatttaag gacatcgagg 1320
agatcaaac ccagaaggtc cgcacgaag gctccctgtg gtggacctac acaagcagca 1380
tcttcttccg ggtcatcttc gaagccgctt tcatgtacgt cttctatgtc atgtacgacg 1440

gcttctccat gcagcggctg gtgaagtga acgctggcc ttgtcccaac actgtggact 1500
gctttgtgtc ccggccccag gagaagactg tcttcacagt gttcatgatt gcagtgtctg 1560
gaatttgcac ctgctgaat gtcactgaat tgttttattt gctaattaga tattgttctg 1620
ggaagtcaaa aaagccagtt taacgcattg ccagttgtt agattaagaa atagacagca 1680
tgagagggat gaggcaaccc gtgctcagct gtcaaggctc agtcgctagc atttcccaac 1740
acaaagattc tgaccttaaa tgcaaccatt tgaaaccct gtaggcctca ggtgaaactc 1800
cagatgccac aatggagctc tgctcccta aagcctcaaa acaaaggcct aattctatgc 1860

ctgtcttaat ttctttcac ttaagttagt tccactgaga cccaggtg ttaggggtta 1920
ttggtgtaag gtactttcat attttaaca gaggatatcg gcatttggtt ctttctctga 1980
ggacaagaga aaaaagccag gtccacaga ggacacagag aaggtttggg gtctctctg 2040
gggttctttt tgccaacttt cccacgtta aaggtgaaca ttggttcttt catttgcttt 2100
ggaagtttta atctctaaca gtggacaaag ttaccagtgc cttaactct gttacacttt 2160
ttggaagtga aaactttgta gtatgatagg ttattttgat gtaaagatgt tctggatacc 2220

attatatgtt cccctgttt cagaggctca gattgtaata tgtaaatggt atgtcattcg 2280

ctactatgat ttaatttgaa atatggtctt ttggttatga atactttgca gcacagctga 2340

gaggctgtct gttgtattca ttgtggatcat agcacctaac aacattgtag cctcaatcga 2400

gtgagacaga ctagaagttc ctatgatagg cttatgatag caaatggcct catgtcaaat 2460

atttagatgt aatttttgtt aagaaataca gactggatgt accaccaact actacctgta 2520

atgacaggcc tgtccaacac atctcccttt tccatgactg tggtagccag catcggaag 2580

aacgctgatt taaagaggtc gcttgggaat ttattgaca cagtaccatt taatggggag 2640

gacaaaatgg ggcaggggag ggagaagttt ctgtcgtaa aaacagattt ggaaagactg 2700

gactctaaag tcgttgatt aaagatgagc ttgtctact tcaaaagttt gtttgcttac 2760

cccttcagcc tccaattttt taagtgaata tatagctaata aacatgtgaa aagaatagaa 2820

gctaaggttt agataaatat tgagcagatc tataggaaga ttgaacctga atattgccat 2880

tatgcttgac atggtttcca aaaaatggta ctccacatat ttcagtgagg gtaagtattt 2940

tcctgtgtgc aagaatagca ttgtaaaagc attttgtaat aataaagaat agctttaatg 3000

atatgcttgt aactaaaata attttgtaat gtatcaaata catttaaac attaaaatat 3060

aatctctata ataa 3074

<210> 120

<211> 2318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary spliced Human GJB2 isoform X1 cDNA including
untranslated regions

<400> 120

tttaggacc ttgttcgca agaggtggtg tgcggctgag acccgctcc tcaggacggt 60

tccatcagt cctcgtacct gcccactgg aggaggaagg cagcccgaac agcgtcacc 120

taactaacag ctgtgagag ctgggttccg tggccatgca cctgggactg ccttgagaag 180

cgtgagcaaa ccgccagag tagaagatgg attggggcac gctgcagacg atcctggggg 240

gtgtgaacaa acactccacc agcattggaa agatctggct caccgtctc ttcatttttc 300

gcattatgat cctcgttgtg gctgcaaagg aggtgtgggg agatgagcag gccgactttg 360

tctgcaacac cctgcagcca ggctgcaaga acgtgtgcta cgatcactac ttcccatct 420

cccacatccg gctatgggcc ctgcagctga tcttcgtgtc cagccagcg ctccatgtgg 480

ccatgcacgt ggctaccgg agacatgaga agaagaggaa gttcatcaag ggggagataa 540

agagtgaatt taaggacatc gaggagatca aaaccagaa ggtccgcatc gaaggtccc 600
 tgtggtggac ctacacaagc agcatcttct tccgggtcat cttcgaagcc gccttcatgt 660
 acgtcttcta tgtcatgtac gacggcttct ccatgcagcg gctggtgaag tgcaacgcct 720

ggccttgtcc caacactgtg gactgctttg tgtcccgcc cacggagaag actgtcttca 780
 cagtgttcat gattgcagtg tctggaattt gcatcctgct gaatgtcact gaattgtgtt 840
 atttctaat tagatattgt tctgggaagt caaaaaagcc agtttaacgc attgccagct 900
 tgttagatta agaaatagac agcatgagag ggatgaggca acccgtgctc agctgtcaag 960
 gctcagtcgc tagcatttcc caacacaaag attctgacct taaatgcaac catttgaaac 1020
 ccctgtaggc ctcaggtgaa actccagatg ccacaatgga gctctgctcc cctaaagcct 1080
 caaaacaaag gcctaattct atgcctgtct taattttctt tcacttaagt tagttccact 1140

gagaccccag gctgttaggg gttattggtg taaggctactt tcatatttta aacagaggat 1200
 atcggcattt gtttcttct ctgaggacaa gagaaaaag ccaggttcca cagaggacac 1260
 agagaagggt tgggtgtcct cctgggggtc tttttgcaa ctttccccac gttaaagggtg 1320
 aacattgggt ctttcatttg ctttggagt ttaattctt aacagtggac aaagttacca 1380
 gtgccttaaa ctctgttaca ctttttgaa gtgaaaactt tgtagtatga taggttattt 1440
 tgatgtaaag atgttctgga taccattata tgttccccct gtttcagagg ctcagattgt 1500
 aatatgtaa tggtagtca ttcgtacta tgatttaatt tgaaatatgg tcttttggtt 1560

atgaatactt tgcagcacag ctgagaggct gtctgttgta ttcattgtgg tcatagcacc 1620
 taacaacatt gtagcctcaa tcgagtgaga cagactagaa gttcctagtg atggcttatg 1680
 atagcaaatg gcctcatgct aaatathtag atgtaatttt gtgtaagaaa tacagactgg 1740
 atgtaccacc aactactacc tgtaatgaca ggctgtcca acacatctcc cttttccatg 1800
 actgtggtag ccagcatcgg aaagaacgct gatttaaaga ggtcgcttgg gaattttatt 1860
 gacacagtac catttaatgg ggaggacaaa atggggcagg ggaggagaa gtttctgtcg 1920
 ttaaaaacag atttggaag actggactct aaagtctgtt gattaaagat gagctttgtc 1980

tacttcaaaa gtttgtttgc ttacccttc agcctccaat ttttaagtg aaaatatagc 2040
 taataacatg tgaagaagaat agaagctaag gtttagataa atattgagca gatctatagg 2100
 aagattgaac ctgaatatg ccattatgct tgacatggtt tccaaaaaat ggtactccac 2160
 atatttcagt gagggtaagt atttctctgt tgcaagaat agcattgtaa aagcattttg 2220
 taataataaa gaatagcttt aatgatatgc ttgtaactaa aataattttg taatgtatca 2280
 aatacattta aaacattaaa atataatctc tataataa 2318

<210> 121

<211> 5469

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Human GJB2 Genomic DNA sequence

<400> 121

gttgcggccc cgcagcgcgc ggcgcctcct ctccccgact cggagcccct cggcggcgcc	60
cggcccagga cccgcctagg agcgcaggag cccagcgca gagaccccaa cgccgagacc	120
ccgcccccg ccccgccgct ctctctcccg acgcaggtga gcccgcgggc cccggactgc	180
ccggccagga acctggcgcg gggaggagacc gcgagacca gagcggttgc ccggccgct	240
gggtctcggg gaaccggggg gctggaccaa cacacgtcct tggcccgggg ggcggggggc	300
gccttctgga gggggcggtt ctgcggccga gctccggagc tggaatgggg cggccgggga	360
agtggacgcg atggcaccgc ccggggtgcg agtggggccg ggcgcgcgcg ggaggggaaa	420
aaggcgccgg cgagccgcca gcgcgaggtt tgtggtgtcg ccgatgtccc ttcggggtac	480
tctagcgtag ccgcctggct acctgacceca ctgccaccaa acgtttttaa ttcaccgaaa	540
gcttagcttc gaagcaaagc tccgtttcgc cgtgaagca ggaagccttc gctgcaggaa	600
ctgaccttta cctcttgag cggtctctgc agaaaaatcc ccgggcagag atttgggcgg	660
agtttgccta gaactaacgc ggagccagcc gatccccggc taccggggg ccaagatttc	720
agtggcttcc ctttttcta aacacttcac gagggtctgt ttccgggctg tgctccccgc	780
ctagaaggaa aatttttagg acccttggtc gcgaagaggt ggtgtgcggc tgagaccgc	840
gtcctcagga cggttcctac agtgcctcga tctgccccca ctggaggagg aaggcagccc	900
gaacagcgct cacctaacta acagctgctg agagctgggt tccgtggcca tgcacctggg	960
actgccttga gaagcgtggt acggccgtgt ccccatgtga ccttagagtc cttttcgaaa	1020
ctgctgtgca cagtcggta caatttcaga cactggtgag aagggtggag gaacctctg	1080
gggacagcca ggcaaggtcg accaccatc acctaaagggt ggagaaattt aagggtgaa	1140
gagtcctttt tgccttttct ggatcctggt gattcaccta gtgtcttccc taaggaaactg	1200
aaccaactcc tccgtggcc tctggcagcc ctccagcgcg tgcaggatgg cgtgggccc	1260
gtaggaagct gcatgtaacc gccaggggtc gggaggccag gagggcagct cctcctctga	1320
cttgaatatt gaaaacaact tcgtcctgct tctgagcccc tcttaacca tgaccacct	1380
gcccattggg gaggtaaatc taatttactc ctcttctga aaaaggatct ttaaacagg	1440
tagcttcaac tcaagcttta taaaataaca atatagggtt tctcggaact gtatttttct	1500
cagctgatgg taactggaca ggtctgtaga aggggtgtatg acctgggttt ggcaggtgga	1560

agagggcaaa ggataaaccc ctctctcctgc agccccatat tcttgccag gtgtattgtt 1620

gtaaaccagg agagagttaa ctctggggag tatcctgttt tccactcagt gagggccaat 1680

gaagaatgtc taattccata agatgctttt gttaaaatcg gaatgttgct gtcctcgggtg 1740

gttctgctgt tgggacggga ctggcctgag ctgtgggtgc tgtagcagga caaccagctc 1800

acctaagggc ctcccgctt ggattatcaa tgggtcagtg ctgaacctgg gctaaaatat 1860

tgttttttcc aatgatgttg tctttcccaa gctcagtga gctaaatgtt tcacaggcct 1920

atgtcaatct gatgtaactt tcgtggccac ctctctcctg ttagcctctg accaagggtg 1980

cactggatgg tttctgcctg accttgggtgc cccgtggcag cgactgtggg tcatgaaaga 2040

cattcactac gagcctgctt ctggagtcca tcagaaaacg ggatgcaact tgcctaaaat 2100

gaggagagga ggatgctttt aagaaaaaga agaaggagga ttactacca gctctgaagg 2160

gtggaaga gatgattcat ccggttgtg gagagggtgg aatcttgtt aggagagcgt 2220

tggttgtggc aggcagggtg taactatgaa tcagtgaaga caattcacat cctgggatga 2280

aaagaaggcc atgggctcac aggagattat cactggcct ctccacatcc gcttcagta 2340

aggagtgtgg gactctccca agcttcagcg ctgaactgca atgcagtgc gtcgcttagc 2400

tgggccagta accgaggag ttgaattttc tgcatttta aaataatgtg tcttttaaga 2460

aacactttga aattaaaacc acagcccaca attataatgc actgttcag cacttatcaa 2520

aacagatatg ctaactgagc catcagtgc agcctgacag tgaggccacc aagccatcca 2580

caaagcctac acgaaagtct gtgctcacag tggcttttct ccatgaagag ggcattccta 2640

acctcttctt ttcacgtagg aggaagcaag gtcctttgta aaattttaac tcgggggtgcc 2700

tcaaagttaa acttaaccac tggtaacaac agtttactg ctacatgcca cgtctgtgaa 2760

aattcattca agacattaag gaaagtggct cagcagagag actagacatc ttatcctcac 2820

ggttctcctg tacttggcct ctacgccttt gagcaagggt ggccaagct agtatcggcc 2880

ccagtgttac agccaaaact tgagactgca aatggatgca gctgttgaa gctgagtaac 2940

ttctgcagag tcaggaagac ccaaggaagc tctgcagagg atgcagggt acggtcagaa 3000

cccctgagtg ctttcagct aacgaggact ttatgacact cccagcaca gcaaattttt 3060

atgatgtgtt taaagattgg gtgaattact caggtgaaca agctactttt tatcagagaa 3120

cacctaaaaa cacgttcaag agggtttggg aactatacat ttaactctat gacaaactaa 3180

gttggttctg tcttcacctg ttttggtag gttgtgtaag agttgggtgt tgctcaggaa 3240

gagatttaag catgcttgct taccagact cagagaagtc tccctgttct gtcctagcta 3300

gtgattcctg tgttgtgtgc attcgtcttt tccagagcaa accgcccaga gtagaagatg 3360

gattggggca cgctgcagac gatcctgggg ggtgtgaaca aacactccac cagcattgga 3420

aagatctggc tcaccgtcct cttcattttt cgcattatga tctcgttgt ggctgcaaag 3480

gaggtgtggg gagatgagca ggccgacttt gctgcaaca cctgcagcc aggctgcaag 3540

aacgtgtgct acgatcacta cttcccatc tccacatcc ggctatgggc cctgcagctg 3600

atcttcgtgt ccacgccagc gctcctagt gcatgcacg tggcctaccg gagacatgag 3660

aagaagagga agttcatcaa gggggagata aagagtgaat ttaaggacat cgaggagatc 3720

aaaaccaga aggtccgcat cgaaggctcc ctgtggtgga cctacacaag cagcatcttc 3780

ttccgggtca tcttgaagc cgccttcatg tacgtcttct atgcatgta cgacggcttc 3840

tccatgcagc ggctggtgaa gtgcaacgcc tggccttgtc ccaacactgt ggactgcttt 3900

gtgtccggc ccacggagaa gactgtcttc acagtgttca tgattgcagt gcttgaatt 3960

tgcatcctgc tgaatgtcac tgaattgtgt tatttgctaa ttagatattg tcttgggaag 4020

tcaaaaaagc cagttaacg cattgccag ttgttagatt aagaaataga cagcatgaga 4080

gggatgaggc aaccgtgct cagctgtcaa ggctcagtcg ctagcatttc ccaacacaaa 4140

gattctgacc ttaaatgcaa ccatttgaac ccctgtagg cctcaggtga aactccagat 4200

gccacaatgg agctctgctc ccctaaagcc tcaaaacaaa ggcctaattc tatgcctgtc 4260

ttaattttct ttcacttaag ttagttccac tgagaccca ggctgttagg ggttattggt 4320

gtaaggfact ttcataatct aaacagagga taccggcatt tgtttcttct tctgaggaca 4380

agagaaaaaa gccaggttcc acagaggaca cagagaaggt ttgggtgtcc tcttggggtt 4440

ctttttgcca actttcccca cgtaaaaggt gaacattggt tctttcattt gctttggaag 4500

ttttaatctc taacagtgga caaagttacc agtgccttaa actctgttac actttttgga 4560

agtgaaaact ttgtagtatg ataggttatt ttgatgtaaa gatgttctgg ataccattat 4620

atgttccccc tgtttcagag gctcagattg taatatgtaa atggtatgtc attcgtact 4680

atgatttaat ttgaaatatg gtcttttggg tatgaatact ttgcagcaca gctgagaggc 4740

tgtctgttgt attcattgtg gtcatagcac ctaacaacat tgtagcctca atcgagttag 4800

acagactaga agttcctagt gatggcttat gatagcaaat ggcctcatgt caaatattta 4860

gatgtaattt tgtgtaagaa atacagactg gatgtaccac caactactac ctgtaatgac 4920

aggcctgtcc aacacatctc ctttttccat gactgtggta gccagcatcg gaaagaacgc 4980

tgatttaaag aggtcgttg ggaattttat tgacacagta ccatttaatg gggaggacaa 5040

aatggggcag gggagggaga agttttctgtc gttaaaaaca gatttggaag gactggactc 5100

taaagtctgt tgattaaaga tgagctttgt ctacttcaaa agtttgtttg cttaccctt 5160

cagcctccaa ttttttaagt gaaaatatag ctaataacat gtgaaaagaa tagaagctaa 5220

ggttttagata aatattgagc agatctatag gaagattgaa cctgaatatt gccattatgc 5280

ttgacatggt ttccaaaaaa tggctactcca catatttcag tgagggtaag tattttcctg 5340

ttgtcaagaa tagcattgta aaagcatttt gtaataataa agaatagctt taatgatatg 5400

cttgtaacta aaataatttt gtaatgtatc aaatacattt aaaacattaa aatataatct 5460

ctataataa 5469

<210> 122

<211> 12513

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary expanded Human GJB2 Genomic DNA Sequence including
certain regulatory regions

<400> 122

gactgtgaac ttaaggcaca gcagagctgg ggctgctctt aaggccctgc tgtctctcct 60

cttagtaaca acaccatttc acatgaagtg acagtggat cttttgttg cctggaaatg 120

gaatacaaca atggctttcc aacttttctg tggcagagac ctacagacag aagtacattt 180

tacactggat ccaggacaca catcagtctg aaaacacaca catgaaccaa acgtttccta 240

aagcattact tatccttgct aatagcaaca cattctcata ttcttttata cttcatttaa 300

tttcatataa aaaagaaaag gaaaggaaag aaatctattt ctcagcccat taataaggtc 360

aggagcagca acaccagact agaagaaaag ctacctata gatttttctg ccacctcttg 420

agtgcgtcca gctttccgac aagtctcagt gccatctact gtgcgctctg ggtattgcaa 480

ttgctttttt tttttttttt tttttttttt tagaatgaga ctaagtcaga gaacacaaag 540

aacttctttc cccacagtgg agatggctct gaaagcgttt aaggaatagc ttagatgagt 600

ggctaacaca ttctcccggt tctgaattct aagaccacag actccatgac cagtccccaa 660

agagaggctt tgcaagctac agaatacccc tctgactggg acctcaggag ctaaactgac 720

cacgtaattg gtcttagaaa gtgaaacgtt ttaatttgaa acatccaaat gagcattttg 780

tgaaaagcta ctgccgtcca tcaaatataa cacagccagg gagtcatgac tctattgccc 840

ttgtcaatcc tacatctata gttttttttg ctacagcagt tcatgagtgt tgactctatt 900

ctaacttggt ccagaagccc ttcaagatga tagatagcac aatatttttg tagccagagc 960

tagaatgtag agctcttttt ggcttccttg tgaatgatcc agaatttcca tgttggcaag 1020

ccaccataat ttacagaatt tactttttat attcaataga agtaaaaaaa atttacctat 1080

ttaaggagtt atagctctgg attcatttct gaccaaaatg tgctttttga cacaaataca	1140
attggaatg tctttgtaat ttatccacag tctgcctaga taatcataaa agaactgcat	1200
ggatatattt gtgagtaaga gcacgtgtcc attcagcaaa accaaggaga tcaactaatt	1260
ctaccattgc ctigaaacgg agacacatct agcagtttga atttccccca aaagattgta	1320
tgtgtgaaaa taagaataga atgaggaaaa tttaaaagcc tataataaa tttcagtcac	1380
aacttggcaa ttagaatttt atgagatgtc tttaatitgg aagcaaagaa caattaaatt	1440
attgaaggct ggaatttttt tttaactctt tgaatggaac aacagatttt ccccaaaaga	1500
tttgacttta acaattttca gaaaacataa gtcagggtgt ggttcaatta cacagagaga	1560
aattgtagtg aaatagtgtt ccctgtaata attaccaca aaggagcaca gtggagccac	1620
tcctgcatta aaattacagt atcatatgta agttattatt aattaaccag agatgccagg	1680
agcttgtcag tttccaactg ctattttgag gagagctaaa gtttctcttt ttttgccagt	1740
tattattatt attaatattt caacagcaag gcaagaaaag ggaatgtggt ccattaacta	1800
atggctcttg aaaagacact caatgaatcc aacttgcctt aaaactgcca agtggttagga	1860
cagtctcttc gcgtcttgca tcattttctg ccatcaccta cgtgtgattc gtgagtcgga	1920
aattcaacca agacatgttt aatgtatatt tagagcattc ttcccggcgg gaattcacgg	1980
tgccattcca tcaggcagtt ggcaagcagt cacttgaaat attaagaaat atgatttgtg	2040
tcacactgat ttatlgcaaa acagcaactt ctttcttttt ggttcattta taaaacaact	2100
gtcaaatata aatgccaaat agctttaaac attagcattt tcaccttata acctacaag	2160
tgcatcactt taaacatctg agtaaaagt t cagctcgatg acaatcacct gggatttacc	2220
tgcatggtac taagcatata tgtaaaaata ttactgatgg gtatctctgg cactctgaag	2280
tgacaaagtg tagccttcac agatctttgt cagttaatca tcaatagtta cctgaaaagt	2340
gcccacttgc catcattcaa gatcaaccag gcagacacca cagtgagttt tccatcaaaa	2400
aaccttctct atctggtcag tctctgcacg tcaatgagac aaaggtgtat gctgcacgca	2460
gcagtactat cctaagctcc ctgtgtcttc accatggggc tgggtggctg ggggtggagga	2520
acacaggatt gggcttcagc ttctctaggg actggtacat taagagatga agacataaaa	2580
ggtgagaaaa acatggttta tttccaatgt ttccatttct gttaaaagta atgctttcaa	2640
cagaaaaaaa atgcagcaat ataagtgtgt aatttcaaaa ataatttcag gatttcttta	2700
atcattaatt tgigggtgca tctgttaact ggattttacgt ctaagctcat ttgtaataaa	2760
cttcaaatat ccaagccttc cctcaccctt ttcccacctc acctctctc cttctcctcc	2820
cctacactgg aggacactat gtacatgcat ataatgtcct gcctagagg agtcctgagc	2880
ctacttggga agaaaacacc aactcacagg aaaacagcag aatcacaca aaacagaata	2940

aaagcaagcg ctgattctgta agtgaagact taagtgtctat aggactttcca gctacaaatc	3000
ctgaaaaacac ggagtggctg tgataatacag actagccaac atcacacagt aattttgcac	3060
ataaggagaa ctaaatcaaa gaaaacaagg aaaagaaagt tgagcctata atcgtgatac	3120
aggcactaaa atctcagggtg acatttttca atgggggaaa gtcagtcaac ttccgatctc	3180
caaaccattct ttactagcga gtttcccaca atggtttctag aaccttctt cattccaacc	3240
caaccaggat tccaacagac tcataaacac cacagccttt gagaaattaa agggagaacc	3300
caccaaccgg cgccccactc cccaccccaa gtcacctctg gctcaaccaa gatgcgctca	3360
ggccaagaaa gctgccccac cccacaggct ttgcctgtca tttttaacaa gccgactcag	3420
cacatctctc agatgggcca tgcaaggctt ttgcgagctc ctggggcttt gcctcttcat	3480
gagcagacac tccctcttag actaagacct ggagctggaa agtaggtggt aaccgcggtg	3540
caaaactcac gctcgtccct gcagaaactg cctaggctcg cccatggcca cggggcgcca	3600
atttttcaag gaaaagtcaa tgctaataat ggtggcaatc acgggaaatc cattctgagg	3660
ccagatctga ctgttcagga ttaatcatca ttccactta acttcgaact gacctgggta	3720
aaaacgtgag cgcgagggga ccaggctgca cctctgacct ggctccctc tgcaaaaatc	3780
gcgaagtggg tgcccgagggt ggggcggggg ttgggggaga cctccccggg agtccccacc	3840
cagcctgctc tgcacatctt agtccctcat ccgcttgccg tgtgcaaatc tgtcttctgt	3900
catttgtatc gcaagacatc aaaatcccca accaaatgca aatactgaga ctcataatc	3960
tgagacaaag ttccacggta tccagaaagc cccagcagg tgtgcagtgc agagccagcc	4020
ccccagcggg cttccgcaga atcctatcag ttccccctt tcgtgctgtg tgcacgagc	4080
aggaaggggc ttggcaggtt ttacctgcc tctttcttt ctgaaaagtc tgggcctcct	4140
cacccgaaa ggagtcacct ccttgagtt cccagttgc gaaaagagga ggaagttggc	4200
tgggcggggg gccgcggggg gcacctccg cagatggcgg gacccccctg ccggccatgg	4260
caaaaacgag gcttgtctct cccaccgcc ccaaccttag tccttggcac attgttgaaa	4320
gtaattgaat aaaatcggaa attcgagaag gcgttcgttc ggattggtga gattttgagg	4380
ggagaaaagaa gcggggactt cgccggcacc agcggcgccc cctcctcggc caccgttaac	4440
ccccattcca gagggcactg ccccgccacc cagcctaggt cccctgcga gacctcgcg	4500
ggccccgcga gcctccgcga ctgcaacaga tcttcagtc ttggaggaaat gcctgtttct	4560
ctaacaataa aaaattaaag aagcgctcat aaatgccaaag tcctctcgca ctatgcggag	4620
tacagaggac aacgaccaca gccatccctg aaccccgccc acggcacagc gccggagccg	4680
gggtctgggg cgccgcttcc tgggggggtc cgactctcag ccgccccgc ttcacccggg	4740

ccgccaaggg gctgggggag gcggcgctcg gggtaacgg gggagactca gggcgctggg 4800

ggcacttggg gaactcatgg gggctcaaag gaactaggag atcgggacct cgaaggggac 4860

ttgggggggtt cggggctttc gggggcggtc gggggttcgc ggacccggga agctctgagg 4920

accagaggc cgggcgcgct ccgccgcgg cgccgcccc tccgtaactt tcccagtctc 4980

cgagggaaga ggcgggggtgt ggggtgcggt taaaaggcgc cacggcgga gacagtggtt 5040

gcggcccgcc agcgcccgcg cgctcctctc cccgactcgg agccctcgg cggcgcccg 5100

cccaggacc gcctaggagc gcaggagccc cagcgcagag accccaacgc cgagaccccc 5160

gccccggccc cgccgcgctt cctcccgacg caggtgagcc cgccggcccc ggactgcccc 5220

gccaggaacc tggcgcgggg agggaccgcg agaccagag cggttgcccc gccgcgtggg 5280

tctcgggaa ccggggggct ggaccaacac acgtccttgg gccgggggccc gggggccgcc 5340

ttctggagcg ggcgtttctg cgcccgagct ccggagctgg aatggggcg cgggggaagt 5400

ggacgcgatg gcaccgcccc ggggtgcgag ggggccccgc gcgcgcgga ggggaaaaag 5460

gcgcgggcga gccgccagcg cgaggtttgt ggtgtcgcc atgtcccttc ggggtactct 5520

agcgcagccg cctggtact tgaccactg ccacaaaacg ttttaaatc accgaaagct 5580

tagcttcgaa gcaaagctcc gtttcgccgg tgaagcagga agccttcgct gcaggaaactg 5640

acctttacct cttggagcgg cttctgcaga aaaatcccc ggagagatt tgggcggagt 5700

ttgcctagaa ctaacgcgga gccagccgat ccgggcctac ccggggcca agatttcagt 5760

ggcttccctt tttcctaacc acttcacgag ggtctgttc cgggctgtgc tccccgcta 5820

gaaggaaaat ttttaggacc cttgttcgag aagaggtggt gtgcggctga gaccccgctc 5880

ctcaggacgg ttccatcagt gcctcgatcc tgccccactg gaggaggaag gcagcccgaa 5940

cagcgtcac ctaactaaca gctgtgaga gctgggttcc gtggccatgc acctgggact 6000

gccttgagaa gcgtggtacg gccgtgtccc catgtgacct tagagtcct ttcgaaactg 6060

ctgtgcacag tcggtcaca tttcagacac tggtagaag ggtggaggaa ccctctgggg 6120

acagccaggc aaggtcgacc acccatcacc taagggtgga gaaatttaag gggtagagag 6180

tcccttttgc cttttctgga tcctggtgat tcacctagt tcttccctaa ggaactgaac 6240

caactcctcc gctggcctct ggcagccctc caggcggtgc aggatggcgt gggcccggt 6300

ggaagctgca tgtaaccgcc cagggtcggg aggccaggag ggcagctcct cctctgactt 6360

gaatatgaa aacaacttcg tcctgcttct gagccctct taaccatga cccctagcc 6420

cattggggag taaatctta tttactctc ttctgaaaa aggatcttta aaacaggtag 6480

cttcaactca agctttataa aataacaata tagggtttct cggaactgta tttttctcag 6540

ctgatggtaa ctggacaggt ctgtagaagg gtgtatgacc tgggtttggc aggtggaaga 6600

gggcaaagga taaaccctc ctectgcagc cccatatctt tggccaggtg tattgttgta 6660

aaccaggaga gagtttactt cggggagtat cctgttttcc actcagtgag ggccaatgaa 6720

gaatgtctaa ttccataaga tgcttttggt aaaatcggaa tgttgctgtc ctcggtggtt 6780

ctgctgttgg gacgggactg gcctgagctg tgggtgctgt agcaggacaa ccagctcacc 6840

taagggcctc ccagtcctga ttatcaatgg gtcagtgtctg aacctgggct aaaatatgtt 6900

tttttccaat gatgttgtct ttcccaagct cagtgaagct aaatgtttca caggcctatg 6960

tcaatctgat gtaactttcg tggccacctc tctctgtta gcctctgacc aaggtggcac 7020

tggatggttt ctgcctgacc ttggtgcccc gtggcagcga ctgtgggtca tgaagacat 7080

tcactacgag cctgttctg gagtccatca gaaaacggga tgcaacttgc ctaaaatgag 7140

gagaggagga tgcttttaag aaaaagaaga aggaggattc actaccagct ctgaagggtg 7200

gaaaagagat gattcatccg gattgtggag aggggtggaat cttgtttagg agagcgttgg 7260

ttgtggcagg cagggtgtaa ctatgaatca gtgaagacaa ttcacatcct gggatgaaaa 7320

gaaggccatg ggctcacagg agattatcca ctggcctctc cacatccgct tgcagtaagg 7380

agtgtgggac tctcccaagc ttcagcgtg aactgcaatg cagtacgtc gcttagctgg 7440

gccagtaacc gagggagttg aattttctgt cattttaaaa taatgtgtct tttagaagaa 7500

actttgaaat taaaaccaca gccacaatt ataatgcact gttgcagcac ttatcaaaac 7560

agatatgcta actgagccat cagtgccagc ctgacagtga ggccaccaag ccattccaaa 7620

agcctacacg aaagtctgtg ctacacgtgg cttttctcca tgaagagggc attcctaacc 7680

tcttcctttc acgtaggagg aagcaaggtc ctttgtaaaa ttttaactcg ggggtgcctca 7740

aatgtaaaact taaccactgg taacaacagt ttcactgcta catgccacgt ctgtgaaaat 7800

tcattcaaga cattaaggaa agtggctcag cagagagact agacatctta tcttcacggt 7860

tctctgttac ttggcctctc agcctttgag caaggttggc ccaagctagt atcgcccca 7920

gtggtacagc caaaacttga gactgcaaat ggatgcagct gttgaacgt gagtaacttc 7980

tgcagagtca ggaagaccca aggaagctct gcagaggatg caggggtacg gtcagaaccc 8040

ctgagtgcct ttcagctaac gaggacttta tgacactccc cagcacagca aatttttatg 8100

atgtgtttaa agattgggtg aattactcag gtgaacaagc tactttttat cagagaacac 8160

ctaaaaacac gttcaagagg gtttgggaac tatacattha atcctatgac aaactaagtt 8220

ggttctgtct tcacctgttt tggtagggtt gtgtaagagt tgggttttgc tcaggaagag 8280

atttaagcat gcttgcttac ccagactcag agaagtctcc ctgttctgtc ctagctagtg 8340

attcctgtgt tgtgtgcatt cgtcttttcc agagcaaacc gccagagta gaagatggat	8400
tggggcacgc tgcagacgat cctggggggt gtgaacaaac actccaccag cattggaaag	8460
atctggctca ccgtctcttt cttttttcgc attatgatcc tcgttgtggc tgcaaaggag	8520
gtgtggggag atgagcaggc cgactttgtc tgcaacaccc tgcagccagg ctgcaagaac	8580
gtgtgtctacg atcactactt ccccatctcc cacatccggc tatgggcct gcagctgac	8640
ttcgtgtcca cgccagcgct cctagtggcc atgcacgtgg cctaccggag acatgagaag	8700
aagaggaagt tcatcaaggg ggagataaag agtgaattta aggacatcga ggagatcaaa	8760
accagaagg tccgcatcga aggtccctg tggtagacct acacaagcag catcttcttc	8820
cgggtcatct tcgaagccgc ctctcatgtac gtcttctatg tcatgtacga cggcttctcc	8880
atgcagcggc tggtagaagt caacgcctgg ccttgtcca acactgtgga ctgctttgtg	8940
tcccgccca cggagaagac tgtcttcaca gtgttcatga ttgcagtgtc tggatttgc	9000
atcctgctga atgtcactga attgtgttat ttgctaatta gatattgttc tgggaagtca	9060
aaaaagccag tttaacgcat tgcccagttg ttagattaag aaatagacag catgagaggg	9120
atgaggcaac ccgtgtcag ctgtcaaggc tcagtcgcta gcatttccca acacaaagat	9180
tctgacctta aatgcaacca ttgaaaccc ctgtaggcct caggtagaac tccagatgcc	9240
acaatggagc tctgtcccc taaagcctca aaacaaaggc ctaattctat gcctgtctta	9300
atcttctttt acttaagtta gtccactga gacccaggc tgttaggggt tatttgtgta	9360
aggctactttc atattttaaa cagaggatat cggcatttgt tctttctctc gaggacaaga	9420
gaaaaaagcc aggttcaca gaggacacag agaaggtttg ggtgtcctcc tggggttctt	9480
tttgccaact ttccccagt taaaggtaga cattgggtct ttcatttgc tttggaagttt	9540
taatctctaa cagtgacaa agttaccagt gccttaaaact ctgttacact ttttgaagt	9600
gaaaactttg tagtatgata gggtattttg atgtaaagat gttctggata ccatttatg	9660
ttccccctgt ttcagaggct cagattgtaa tatgtaaatg gtatgtcatt cgctactatg	9720
atttaatttg aaatatggc ttttggttat gaatactttg cagcacagct gagaggctgt	9780
ctgttgtatt catttgtgtc atagcaccta acaacattgt agcctcaatc gagttagaca	9840
gactagaagt tcctagtgat ggcttatgat agcaaatggc ctcatgtcaa atatttagat	9900
gtaattttgt gtaagaaata cagactggat gtaccacaa ctactacctg taatgacagg	9960
cctgtccaac acatctccct tttcatgac tgtggtagcc agcatcgaa agaacgtga	10020
tttaaagagg tcgcttgga attttattga cacagtacca tttaatggg aggacaaaat	10080
ggggcagggg agggagaagt ttctgtcgtt aaaaacagat ttggaagac tggactctaa	10140
agtctgttga ttaaagatga gctttgtcta ctcaaaaagt ttgtttgctt accccttcag	10200

cctccaattt ttttaagtga aatatagcta ataacatgtg aaaagaatag aagctaaggt	10260
ttagataaat attgagcaga tctataggaa gattgaacct gaatattgcc attatgcttg	10320
acatggtttc caaaaaatgg tactccacat atttcagtga gggtaagtat tttcctgttg	10380
tcaagaatag cattgtaaaa gcattttgta ataataaaga atagctttta tgatatgctt	10440
glaactaaaa taattttgta atgtatcaaa tacatttaaa acattaaaa ataatctcta	10500
taataattta aaatctaata tggttttaat agaacagcaa attttaattt catctatcac	10560
tttttatata aatacattaa tgttttata ttcataacac caatgggtaa gttgccagag	10620
tgtctgacct cattctgcc cagttacaga aaagcttctg tcaccagaaa gtttggtggg	10680
gaaggaaggg aggaagatga tttctacctt accccgtgcc cacctctacc aggtttttga	10740
ggcatatcag tctatggaca atgtgggtgt tggctctggaa acgtaccttg gtgaatgctg	10800
agttggctgg acatgacctg tttagctcct ggatgaatcc cagaagtgga ctttcaaaat	10860
gttactcata gcatgacctt ggctcactgc aacctctgcc tcccaggctc aagcgatcct	10920
cccacctcag cgtcccaagt agctgggacc actggagtgt gccaccacac tccactaatt	10980
ttttcatitt ttgtagaaac gaggtcccac tatattgccc agtctggtct cgaactcctg	11040
ggctgaaggg atccccctgc ctacgtctcc taaagtcaa ggattacagg catgggccac	11100
cgcacctggc ctgaaactgc tttttattcc tcagtgccca cttccatggg aaataagcct	11160
gccaggtcag cctgtcccca tgggagtgc tgctgtctac cccacaggc ttgcccgcc	11220
ctcgtgagcc tctcccagag acaccaccaa cagtctctgt ctttcatggt acaagatttc	11280
catccaagga tttcaaagca tttcacacat caataattag aagtattttc atagaggacc	11340
atacactttt aaaatggatt tcaaagaaca aaaaccagtc aactatcacc caggtaatag	11400
aaaatgggaa atggtttcta cctgacttcc aaaatgctct gcacatagac tgtgaaaata	11460
ggatttttta agctgggtgc agaggcttat acctataatc ccaacacttt gggaggctga	11520
gacgagagga tcacttgagc ccaggagttc aaaaccagcc tgggcaatat agggagacat	11580
tgtttctata aaaaataaaa atgttagcca ggcaggcgtg gtaacatgtg cctgtagtct	11640
cagctactca ggaggctgag gtgggaagat tgcttgaacc tgggaggtcc atgctgcagt	11700
gagctgagat tgtgccactg cactccagcc taggcgacag caagatcctg tcccaaaaa	11760
caacaacatc aaaaaacaca gaacttttaa aataagtaca ttcacttcta caagctatgt	11820
agattattac tcicaagcta ttaaaagacc aagccaaaat aattatgggc tactctcgac	11880
cacttgtagg aatggataga gaggtctggt cacatgcctg gaaattagag cttgagctct	11940

gaaaatgata atcctgacta tatctcaaag catcagctctg cactttgtat ggagcaagaa 12000
aaagccttgt ggaagcggcc tcccaccag ccgagccctc ggctgggaca agctctgctt 12060
tttatgagca gtgggtgcag cctcgtgct cctcctcct gtcaaaagac agtcacagct 12120
ggggtgagca gatcgggccc acttgggagg cccaaggaa tatgctgcag gggtcgggcc 12180
tgagccacc ccacgggttg gtctttgaca actagagagc agctgagagg tgggtaaaag 12240
ctcactcact taccctgacc tcagtgtcct catcttaaaa tgggtttcct gaatctttcc 12300
ccggcttagt ggcaatgaaa taagataatt tatgtaaagc ttctccacat agtaaagcac 12360

taagtaacat atgactgtca tctgttttcc actagacaga tccaacctg gaagagtgc 12420
agatggtatt tcagatacaa gtgactcaag caaagcttga taaactgggg gctggaaaaa 12480
aatgcacatt tacacaaagc ctggagtaac tgc 12513

<210> 123

<211> 678

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary codon optimized Human GJB2 DNA sequence

<400> 123

atggactggg gcacctgca gactatcctg gggggcgtca ataagcattc aactagcatc 60
ggaaagattt ggctgactgt cctgtttatc ttccggatca tgatcctggt ggtggcagca 120

aaggaagtgt ggggcgacga gcaggccgat ttcgtgtgca acacactgca gccaggtgc 180
aagaactgtg gctacgacca ctattttccc atctctcaca tcaggctgtg ggccctgcag 240
ctgatcttcg tgagcaccac tgcctgctg gtggcaatgc acgtggccta tcggagacac 300
gagaagaagc gcaagtttat caaggcgag atcaagagcg agttcaagga tatcgaggag 360
atcaagacac agaaggtgag gatcgagggc tcctgttgtt ggacctacac aagctccatc 420
ttctttcgcg tgatcttcga ggccgccttt atgtacgtgt tctatgtgat gtacgacggc 480
ttttctatgc agcggctggt gaagtgaac gcctggccct gtcttaatac agtggattgt 540

ttcgtgtcca gaccaccga gaagacagtg ttaccgtgt ttatgatcgc cgtgtctggc 600
atctgcatcc tgctgaactg gaccgagctg tgctatctgc tgatccggtg ctgtagtgga 660
aagagcaaaa aacccgtg 678

<210> 124

<211> 678

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary codon optimized Human GJB2 DNA sequence

<400> 124

atggactggg gaacattgca aactatTTTg ggaggagtca acaagcattc aactagcatc	60
gggaagatct ggctgaccgt gctgttcacTc tttcgcatca tgattctcgt ggtggccgct	120
aaggaagtct ggggcgatga acagcccgac ttcgtgtgta acacgctgca gcccggttgc	180
aaaaacgtct gctacgatca ctacttcccc atctcacaca ttagactgtg ggcgctgcag	240
ctgattttcg tgtccacccc ggcacttctt gtggcgatgc acgtggccta ccggcggcac	300
gagaagaaaa ggaagttcat taaggcgcaa atcaagtccg agttcaagga catcgaagaa	360
atcaagaccc agaaggtccg cattgagggc tccctctggt ggacctacac ctctccatc	420
ttcttccggg tcatattcga ggccgccttt atgtacgtgt ttacgtgat gtacgacggt	480
ttcagcatgc aaagactcgt caagtgaac gcttggcctt gcccacaatac cgtggattgc	540
ttcgtgtccc gcccgaccga gaaaactgtg ttcactgtgt tcatgatcgc cgtgtccggc	600
atctgcatcc tgctgaacgt gaccgagctg tgctatctcc tgatccgcta ctgtacgga	660
aagtcgaaga agcctgtg	678

<210> 125

<211> 678

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary codon optimized Human GJB2 DNA sequence

<400> 125

atggattggg ggacgtcca gactatactt ggccgggtaa acaaacattc cacctcaatt	60
ggcaaaatct ggctcacagt cctcttcacTc ttcagaataa tgatactcgt ggttgccgct	120
aaagaagtct ggggtgacga gcaagccgat ttcgtctgta acaccctcca accaggttgc	180
aaaaatgtct gttacgatca ctactttcct attagccata ttagactctg ggccttgcaa	240
cttatcttcg ttccactcc tgctctgctc gtcgctatgc acgttgcta tcgcccctat	300
gaaaaaaaac ggaattcat taaggagag attaagagtg aattcaagga tattgaagag	360
attaaaacgc aaaaagttag aattgaggga tcaactgtgt ggacttatac cagtagcatc	420
tttttaggg tcattttcca agctgctttc atgtatgttt tctatgtaat gtacgacggt	480
ttctccatgc aacgcttggg taaatgtaac gcctggccat gccctaatac ggttgattgc	540
tttgtctccc gccctaactga aaagacagtg ttaccgttt tcatgatcgc cgtaagtgga	600
atttgtatcc ttcttaacgt gaccgagttg tgctatctcc ttattcgcta ctgttcagga	660

aaaagtaaaa aaccagta 678

<210> 126

<211> 681

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary codon optimized Human GJB2 DNA sequence

<400> 126

atggactggg gcacgtgca gactatcctg gggggtgtca acaagcattc aactagcatc 60

ggaaagatct ggctgaccgt cctgttcac tttcgcatca tgatcctcgt ggtggccgct 120

aaggaagtgt ggggcgacga gcaggccgat ttcgtgtgta acaccctgca gccaggttgc 180

aaaaacgtct gctacgatca ctactttccc atctcccaca ttagactgtg ggccctgcag 240

ctgatcttcg tgiccacccc tgcgtgcta gtggccatgc acgtggccta tcggcgacac 300

gagaagaaac ggaagttcat taaggcgag atcaagagcg agttcaagga tatcgaagag 360

atcaagacc agaaggtccg cattgagggc tcctgtggt ggacctacac cagctccatc 420

ttctttcggg tcattcttga ggccgccttt atgtacgtgt tctatgtgat gtacgacggt 480

ttctccatgc aacggctggt gaagtgaac gcctggcctt gccctaatac tgtggattgc 540

ttcgtgtccc gcccaccga gaagacagtg ttcaccgtgt tcatgatcgc cgtgtctggc 600

atctgcatcc tgctgaacct gaccgagctg tgctatctcc tgatccgta ctgtagtgga 660

aagtcaaaaa aaccagtgt a 681

<210> 127

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Human Connexin 26 Protein Sequence

<400> 127

Met Asp Trp Gly Thr Leu Gln Thr Ile Leu Gly Gly Val Asn Lys His

1 5 10 15

Ser Thr Ser Ile Gly Lys Ile Trp Leu Thr Val Leu Phe Ile Phe Arg

20 25 30

Ile Met Ile Leu Val Val Ala Ala Lys Glu Val Trp Gly Asp Glu Gln

35 40 45

Ala Asp Phe Val Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Lys Asn Val Cys

50 55 60
 Tyr Asp His Tyr Phe Pro Ile Ser His Ile Arg Leu Trp Ala Leu Gln
 65 70 75 80
 Leu Ile Phe Val Ser Thr Pro Ala Leu Leu Val Ala Met His Val Ala

 85 90 95
 Tyr Arg Arg His Glu Lys Lys Arg Lys Phe Ile Lys Gly Glu Ile Lys
 100 105 110
 Ser Glu Phe Lys Asp Ile Glu Glu Ile Lys Thr Gln Lys Val Arg Ile
 115 120 125
 Glu Gly Ser Leu Trp Trp Thr Tyr Thr Ser Ser Ile Phe Phe Arg Val
 130 135 140
 Ile Phe Glu Ala Ala Phe Met Tyr Val Phe Tyr Val Met Tyr Asp Gly

 145 150 155 160
 Phe Ser Met Gln Arg Leu Val Lys Cys Asn Ala Trp Pro Cys Pro Asn
 165 170 175
 Thr Val Asp Cys Phe Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Thr
 180 185 190
 Val Phe Met Ile Ala Val Ser Gly Ile Cys Ile Leu Leu Asn Val Thr
 195 200 205
 Glu Leu Cys Tyr Leu Leu Ile Arg Tyr Cys Ser Gly Lys Ser Lys Lys

 210 215 220
 Pro Val
 225
 <210> 128
 <211> 1044
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Exemplary Regulatory sequence C3
 <400> 128

 cttcttctgg agtcttttct ggaataattc tgggagtggg ctcagcctgc gggagagtaa 60
 catttttata acttgataga tgtagctgag atgcctccca gaggggagac cgcctctcc 120
 tccggcagct gtgcacgtag gcttggtccc agcagcctgg ccagggtggt ccacctggtg 180

tttctcatct tctttcccg gagcgtgac tctgcgct cctcttgaa gactcttgac	240
aggacgggtg ttttatgggt gtgattcagt gtctcttg atcagttcaa tgtggtggtg	300
ttcaatcaac ccttgtagcg ttagcaaat ttgtcaagt cattccgcag gaatgtctgt	360
gtcttgcttc caagaaagct tgtaagtgc ggcaacaggc caagcagctc acaaacctga	420
ccacaagcct gtgagtaatt gtggggcagc acttagcagt cttttatctt cgacttatta	480
aagtctcatc ttggcctcac cttctccctg gaaggtggcg tgggtgggaa cactgggtc	540
agatcttttt cacccttgcc gtggagccag tttctgttg catgtggggg aagcaacatg	600
tggatgaagag tatagaaaac gaaaacatgt gggtacagta tgtataagt gaggaacaa	660
actcataatt ccaactagtt tctcatgaga gactcatgaa tcattgtggt agttctcaat	720
ataaacttaa tctaggccgg atgtggtggc tcacacctgt aatctcagca ctctgggtgg	780
atcacttgag gtcaggagtt tgagaccagt ctgaccaaca tggagaaacc ccatcgctac	840
taaaaataca aaattatcca gatgtggtgg ctacacctg taatcccagc actttgggag	900
gctgaggcgg gtggatcact tgaggtcagg agtttgagac cagcctgacc aacatggaga	960
aactgtgtct ctactaaaaa taaaaatta gctgggcgtg gtgacgatg cctgtaatec	1020
cagctatttg gaggccgaag cagg	1044

<210> 129

<211> 1044

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Regulatory sequence D7

<400> 129

cttctcttgg agtcttttct ggaataattc tgggagtggg ctgagcctgc gggagagtaa	60
catttttata acttgataga tgtagctgag atgcctccca gaggggagac ccgcctctcc	120
tccggcagct gtgcacgtag gcttgttccc agcagcctgg ccagggtggt ccacctggtg	180
tttctcatct tctttcccg gagcgtgac tctgcgct cctcttgaa gactcttgac	240
aggacgggtg ttttatgggt gtgattcagt gtctcttg atcagttcaa tgtggtggtg	300
ttcaatcaac ccttgtagcg ttagcaaat ttgtcaagt cattccgcag gaatgtctgt	360
gtcttgcttc caagaaagct tgtaagtgc ggcaacaggc caagcagctc acaaacctga	420
ccacaagcct gtgagtaatt gtggggcagc acttagcagt cttttatctt cgacttatta	480
aagtctcatc ttggcctcac cttctccctg gaaggtggcg tgggtgggaa cactgggtc	540
agatcttttt cacccttgcc gtggagccag tttctgttg catgtggggg aagcaacatg	600

tggtgaagag tatagaaaac gaaaacatgt gggtagagta tgtataagtg gagggaaaca	660
actcataatt ccaactagtt tctcatgaga gactcatgaa tcattgtggt agttctcaat	720
ataaacttaa tctaggccgg atgtggtggc tcacacctgt aatctcagca ctctgggtgg	780
atcacttgag gtcaggagtt tgagaccagt ctgaccaaca tggagaaacc ccatcgctac	840
taaaaataca aaattatcca gatgtggtgg ctcacacctg taatcccagc actttgggag	900
gctgaggcgg gtggatcact tgaggtcagg agtttgagac cagcctgacc aacatggaga	960
aactgtgtct ctactaaaaa tacaaaatta gctgggcgtg gtgacgcatg cctgtaatcc	1020
cagctatttg gaggccgaag cagg	1044